BIJDRAGE TOT DE KLINIEK DER PURPURA BIJ KINDEREN NAAR AANLEIDING VAN EIGEN WAARNEMINGEN EN ONDERZOEKINGEN

DOOR

F. VAN DER ZANDE

BIJDRAGE TOT DE KLINIEK DER PURPURA BIJ KINDEREN NAAR AANLEIDING VAN EIGEN WAARNEMINGEN EN ONDERZOEKINGEN

BIJDRAGE TOT DE KLINIEK DER PURPURA BIJ KINDEREN NAAR AANLEIDING VAN EIGEN WAARNEMINGEN EN ONDERZOEKINGEN

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS Dr J. K. A. WERTHEIM SALOMONSON, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 21 MAART 1922, DES NAMIDDAGS TE 5 UUR,

DOOR

FREDRIK VAN DER ZANDE

GEBOREN 2 NOV. 1893 TE ARNHEM

A. H. KRUYT — UITGEVER — AMSTERDAM

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/bridragetotdekli0000fred

AAN MIJN MOEDER
AAN MIJN SCHOONOUDERS
AAN MIJN VROUW

Aan het einde van mijn academische studie gekomen, is het mij een zeer aangename taak aan allen, die tot mijn wetenschappelijke vorming hebben bijgedragen, mijn oprechten dank te betuigen, in het bijzonder aan U, Hoogleeraren in de Medische en Natuur-philosophische faculteiten.

Met weemoed herdenk ik mijn leermeesters PEL en TREUB, leermeesters, die in alle opzichten op mij een onvergetelijken indruk hebben gemaakt.

Ook U, Hooggeleerde ROTGANS, wensch ik mijn grooten dank te brengen voor alles, wat Gij voor mij geweest zijt.

Hooggeleerde DE BRUIN, aan U ben ik zeer veel verschuldigd. Gij steldet mij in de gelegenheid geruimen tijd als Uw assistent werkzaam te zijn en daarenboven maaktet U het mij mogelijk onder Uw zoo gewaardeerde leiding dit proefschrift te bewerken. De uren, in Uw kliniek en Uw laboratorium doorgebracht, zijn voor mij van onschatbare waarde geweest en hebben zich steeds gekenmerkt door een zeer loyalen en vriendschappelijken omgang. Zij zullen bij mij steeds in zeer dankbare herinnering blijven.

Aan allen, die mij behulpzaam zijn geweest bij de bewerking van dit proefschrift, inzonderheid den assistenten van het Binnen-Gasthuis, mijn welgemeende dank.

INLEIDING.

Waar door de moderne schrijvers zulk een groote waarde wordt gehecht aan de al of niet aanwezigheid der bloedplaatjes in het bloed van patiënten met purpura, leek het mij gewenscht na te gaan, of inderdaad voor deze belangstelling redenen aanwezig zijn. Ik was zoo gelukkig een vrij groot aantal gevallen van purpura te kunnen waarnemen en daaraan de theorieën van diverse onderzoekers, in hoofdzaak die van FRANK, te toetsen.

Daarnaast was mijn aandacht gewijd aan de pathologische vormen van bloedplaatjes, zooals die door GLANZMANN zijn beschreven. Aan het optreden van deze abnormale bloedplaatjes in het bloed bij sommige vormen van purpura, wordt door hem groote waarde toegekend.

Indien werkelijk FRANK's en GLANZMANN's opvattingen juist bleken te zijn, zou dit ons een belangrijke stap nader brengen tot de verklaring der pathogenese der purpura.

Mijn waarnemingen en onderzoekingen, wijzen mijnsinziens uit, dat hunne theorieën niet houdbaar zijn en ben ik tot de conclusie gekomen, dat aan de bloedplaatjes hoogstens een kleine rol moet worden toebedeeld.

Een andere „question brûlante" in de kliniek der purpura is hare systematiek. Bijna door iederen schrijver wordt een indeeling gegeven, afwijkende van die van een ander. Ik achtte mij niet gerechtigd om naar aanleiding van de door mij gedane waarnemingen een systematiek te geven, noch zelfs die van een ander goed of af te keuren. Toch kon ik niet nalaten om daarover mijn opvatting te geven, een opvatting die zich aansluit bij die van onderzoekers van ouderen datum.

Het hoofdstuk over de therapie der purpura het deel van de

kliniek, dat wellicht voor den medicus practicus van het meeste belang is, zal helaas voor hem niet datgene brengen, wat hij gaarne verwacht zou hebben, n.l. een afdoend middel of afdoende methode van behandeling.

Als aanhangsel heb ik opgenomen de beschrijving van een familie, waarbij zich verschijnselen voordoen, die overeenstemming vertoonen met die van de hereditaire haemorrhagische thrombasthenie, welk ziektebeeld door GLANZMANN het eerst is herkend en onder de vermelde benaming is ingevoerd in de specieele pathologie.

De studie der purpura neemt tot nu toe in de nederlandsche literatuur een bescheiden plaats in. Ook dit was voor mij een aanleiding tot het bewerken van dit proefschrift.

HOOFDSTUK I.

Historisch overzicht.

Talrijk zijn de verschillende vormen, waarin de purpura zich kan voordoen en vaak zijn de verschillen met andere ziekten zóó gering, dat men zich tevreden stelt met de diagnose: morbus WERLHOFII, haemophilie of scorbuut, zonder zich verder rekenschap te geven, wat men eigenlijk onder deze namen verstaat. Het juist herkennen van de soort van purpura stuit telkens weder op moeilijkheden. Of acht men het niet de moeite waard de vormen te differentieeren, omdat de therapie ons practisch gesproken toch in den steek laat? De diagnose haemophilie is een zeer geliefde en wordt dikwijls gesteld bij personen, die zonder bekende oorzaak of na een licht trauma een moeilijk tot stilstand te brengen bloeding hebben. Het voorkomen der werkelijke haemophilie is inderdaad een grooter zeldzaamheid dan gewoonlijk wordt aangenomen. Veel talrijker daarentegen zijn de gevallen van m. WERLHOFII, die plotseling chirurgische, gynaecologische of otologische hulp vereischen. Of het nu van werkelijk groot belang is om in zulke spoedeischende gevallen de juiste diagnose te kunnen stellen? Ik zou deze vraag niet gaarne bevestigend beantwoorden; de toe te passen therapie is bij dergelijke urgente gevallen toch dezelfde en voornamelijk gericht op een locale behandeling.

Maar stellig is het van groot belang zoowel voor den operateur, die voor de vraag gesteld wordt: mag ik een patiënt bij wien zich bij herhaling bloedingen hebben voorgedaan, opereeren, met het oog op het verbloedingsgevaar als voor den internist, die zich rekenschap tracht te geven van de verschijnselen der purpura, der haemophilie en tenslotte deze patiënten moet behandelen

ook in de perioden, waarin zich geen bloedingen voordoen, en de prognose te stellen heeft.

De symptomen, waarmede dergelijke patiënten bij den internist komen, zijn huid- en slijmvliesbloedingen, wisselend in grootte, heftigheid en gebied van uitbreiding. Tracht men een verklaring te vinden voor het ontstaan dezer bloedingen, voor de aanleidende oorzaak ervan, dan duiken van alle kanten de moeilijkheden op. Het zijn echter juist de moeilijkheden, die de geneeskunst aantrekkelijk maken en ze nemen steeds toe, naarmate de studie verder gevorderd is. Maar niet altijd is het inzicht der onderzoekers evenredig aan de ontwikkeling der wetenschap; vaak toch staart men zich blind op één punt of tracht men tegen beter weten in een eens ingenomen standpunt te handhaven, waarbij dan tevens alle consequenties aanvaard dienen te worden, hoezeer deze soms in strijd zijn met de oorspronkelijke gedachte of resultaat van onderzoek.

Terwijl men zich meer met de details ging bezig houden, heeft men getracht de hypothesen van vorige onderzoekers met bewijzen te schragen of wel deze omver te werpen. Waar men echter in de bijzonderheden oorzaak en gevolg trachtte aan te toonen, miste men dikwijls den juisten blik op het geheel, dien de ouderen getoond hadden te bezitten.

Ook op dit gebied heeft n.l. de experimenteele geneeskunde haar intrede gedaan en dit zou alleszins toe te juichen zijn, indien bij het volgen van die methoden niet vaak over het hoofd werd gezien, dat niet alle reacties in de reageerbuis in vivo evenzoo verloopen. Scheeve voorstellingen, door enkele schrijvers in de laatste jaren gegeven, zijn te wijten aan de omstandigheden dat zij dit inderdaad over het hoofd hebben gezien.

Het is een bekend verschijnsel in de geschiedenis der geneeskunde, dat, wanneer een ziektebeeld voor het eerst duidelijk is beschreven, een periode intreedt van intense studie, betreffende dit onderwerp, waardoor soms blijkt, dat, hoe geniaal het ziektebeeld samengesteld en gegeven is, het niet geheel den toets der critiek kan doorstaan. Als gevolg hiervan treft men dan be-

schrijvingen aan van ziektegevallen, in hoofdzaak overeenkomende maar in enkele symptomen belangrijk afwijkend van het gegeven ziektebeeld.

Ook voor de studie der purpura geldt dit. Telkens wordt door wrijving van gedachten, door bekend worden in ruimeren kring, aan het beeld der purpura gewerkt, meestal opbouwend, een enkele maal afbrekend. Telkens brengt een nieuw gezichtspunt weer nieuwe ideeën en men werpt zich met hernieuwden moed op de vraagstukken.

Huid- en slijmvliesbloedingen hebben reeds de aandacht getrokken van hen, die in oude tijden de geneeskunde beoefenden. In de dissertatie van GIROUX kan men vinden, dat HIPPOCRATES, GALENUS, PARACELSUS zich hiermede bezig hielden en een verklaring trachtten te vinden voor het ontstaan van de bloedingen.

De eerste, die een ziektebeeld afgrensde en dit plaatste tegenover andere vormen van purpura was de Göttinger hoogleeraar WERLHOF (in 1775). Dit ziektebeeld, later meer bekend onder den naam van morbus maculosus WERLHOFII, noemde hij morbus maculosus haemorrhagicus. De beschrijving, die hij er van gaf, was kort, maar is later door zijn leerlingen uitgebreid en verduidelijkt. WERLHOF verstond onder morbus maculosus haemorrhagicus een purpura haemorrhagica met uitgebreide huid- en slijmvliesbloedingen, welke zonder koorts, zonder verdere begeleidingssymptomen verliep en meestal van goedaardig karakter was. Van gewrichtssymptomen spreekt hij niet; na mondslijmvliesbloedingen komt het tot bloedbraken en zwarte ontlasting, zonder koliekpijnen.

SCHÖNLEIN was het, die in 1837 een 2e groep van purpura onderscheidde, de *purpura rheumatica,* die in tegenstelling met de m. WERLHOFII zich voordoet als een ziekte, verloopende met koorts, gewrichtszwellingen en pijnen, bovendien met petechiale bloedinkjes in de omgeving der gewrichten. Spoedig bleek, dat de naam ongelukkig gekozen was, daar de purpura rheumatica niets met de echte gewrichtsrheumatiek had uit te staan. De nieuwe benaming, die hij toen aan deze ziektevorm gaf, n.l.

peliosis rheumatica bleek ook geen betere, daar zijn veronderstelling, dat men te doen had met een huidaandoening, al spoedig verworpen werd.

De derde purpuravorm werd in 1874 beschreven door HENOCH, n.l. de *purpura abdominalis*, naar den eersten beschrijver gewoonlijk met den naam van purpura HENOCHII bestempeld. Hij vestigde er n.l. de aandacht op, dat het optreden van purpura somtijds gepaard gaat met heftige darmverschijnselen: haematemesis, koliekpijnen en melaena. Het verloop had plaats in perioden met intervallen van dagen, weken, ja zelfs van jaren. De purpura rheumatica kan zich hieruit ontwikkelen.

Een vierde vorm door hem beschreven, maar niet zooals de vorige vorm, naar hem genoemd, is de *purpura fulminans*. Hierbij ontbreken de slijmvliesbloedingen, maar komen met verbazende snelheid uitgebreide huidbloedingen tot stand, die geheele extremiteiten blauw-zwart kleuren. De afloop is doodelijk in enkele etmalen.

In aansluiting met infectieziekten zag hij dezen vorm van purpura verschillende malen.

Men kan WERLHOF, SCHÖNLEIN en HENOCH beschouwen als de baanbrekers voor de studie der purpura en hierin ligt voor een groot deel hunne verdienste. Al zijn de beschrijvingen van de eerste twee onderzoekers voor het nageslacht niet in *alle opzichten* bevredigend, toch heeft het daarin een basis gevonden voor meer intense bestudeering der purpura.

Over de morphologische bloedsamenstelling vindt men geen belangrijke mededeelingen, totdat DENYS in 1887 bij recidiveerende purpura de bloedplaatjes in het bloed afwezig vond, gepaard gaande met een verlengden duur der nabloeding. Aan dit derde vormelement, n.l. de bloedplaatjes, was tot nog toe weinig of geen aandacht geschonken. Men meende, dat de bloedplaatjes niet een zelfstandig vormelement uitmaakten en afkomstig waren van de roode of witte bloedlichaampjes. Maar sinds BIZZOZERO in 1882 een duidelijke en heldere uiteenzetting gaf over dit derde vormelement, ging het ook een onderdeel uitmaken van de studie der purpura.

HAYEM bevestigde, hetgeen DENYS gevonden had, tevens zag hij, dat de enkele bloedplaatjes, die hij bij zijn lijders aan morbus WERLHOFII kon waarnemen, zeer groot van vorm waren. Bovendien danken wij nog aan hem de beschrijving van een ander verschijnsel, n.l. het ontbreken der retractie van den bloedkoek, d.w.z. het ontbreken van het physiologisch uitpersen van serum uit een coagulum: l'irrétractilité du caillot. De stolling van het bloed verliep evenwel in den normalen tijd.

Het ligt niet in mijn bedoeling hier een opsomming te geven van de verschillende schrijvers over dit onderwerp en de bijzondere denkbeelden, door hen ontwikkeld. Ik mag daarvoor wel verwijzen naar bovengenoemde dissertatie van GIROUX, waarin men een nauwkeurig overzicht van de voornaamste gepubliceerde stukken op het gebied der purpura vindt.

Men kan er uit leeren, hoeveel moeite talrijke Fransche onderzoekers zich gegeven hebben een oorzaak te vinden van het ontstaan der bloedingen en van het feit dat deze zich nu eens als kleine bloedinkjes voordoen met bepaalde localisatie, dan weer als groote, onregelmatig verspreide bloedingen over het geheele lichaam. Tal van indeelingen in bepaalde groepen zijn door hen gegeven, sommige volgens de localisatie der bloedingen, andere volgens de aetiologische momenten enz. enz. De systematiek en pathogenese waren bijna in elke publicatie anders.

GIROUX beschouwt ieder purpura geval als een secundaire aandoening en wel secundair aan een infectie, die dikwijls pas bij de obductie blijkt. Ook gevallen, die zonder koorts verloopen, zooals een WERLHOF behoort te doen (volgens de meeste schrijvers), kunnen volgens hem wel degelijk op een infectie berusten: „Les toxines purpurigènes ne sont pas forcément des toxines pyrétogènes" of omgekeerd: „niet iedere temperatuursstijging berust op een infectie".

In hetzelfde jaar (1903) vindt men in de Duitsche literatuur een hoogst belangrijke beschouwing over de purpura van LITTEN. Volgens hem omvat de oude indeeling der purpura feitelijk de volgende categorieën: *1. Purpura simplex. 2. Purpura haemorr-*

hagica. 3. Purpura urticans. 4. Purpura rheumatica. 5. Purpura abdominalis. 6. Purpura fulminans.

Volgens hem is een differentieering van de verschillende gevallen naar den vorm, den omvang, de localisatie, het al of niet aangedaan zijn der gewrichten, echter niet mogelijk. HENOCH'sche purpura en morbus WERLHOFII zijn volgens hem identiek. De purpura ziekten hebben dus geen essentiëele, maar slechts gradueele d.w.z. op verschil in intensiteit berustende verschillen.

LITTEN neemt dus een *unitarisch* standpunt in evenals GIROUX, STRÜMPELL en MORAWITZ. Scherp moet men hier tegenover stellen het *dualistische* door LENOBLE, LENOIR, GLANZMANN, FRANK, KAZNELSON en KATSCH ingenomen en het *trialistische* van APERT en PFAUNDLER.

De verdeelingen der *dualisten* komen in zoover met elkaar overeen, dat zij, onder verschillende namen, dikwijls éénzelfde groep van purpura verstaan. Ik wil thans de groepen weergeven zooals deze door enkele der dualisten zijn gevormd.

LENOIR onderscheidt purpura, ontstaan door aandoening van den vaatwand en purpura, ontstaan door veranderingen in het bloed (morbus WERLHOFII). LENOBLE daarentegen: *Purpura hémorrhagique vrai ou purpura myéloïde* en *erythèmes infectieux hémorrhagiques à forme purpurique.*

GLANZMANN meent een groote groep te kunnen samenvatten onder den naam van **Anaphylactoïde purpura** en noemt als tweede groep die van den **Morbus maculosus Werlhofii.** FRANK en KAZNELSON hebben meer in het bijzonder studie gemaakt van de groep van den morbus maculosus WERLHOFII. Straks zal ik gelegenheid hebben hunne opvattingen over dezen vorm van purpura uitgebreid te bespreken, thans wil ik wat dieper ingaan op de indeeling van LENOBLE en vooral op die van GLANZMANN en zijn beschouwing over het ontstaan der purpura. De indeeling van LENOBLE is gemaakt van uit een haematologisch standpunt. Het resultaat van het bloedonderzoek moet hierbij beslissen in welke groep een purpuravorm thuis behoort. Als kenmerken van de eerst genoemde groep noemt hij *a.* de ontbrekende retractie van den bloedkoek, *b.* de myeloïde reactie van het bloed of

beenmerg. *c.* de sterke vermindering van het aantal der bloedplaatjes *d.* het voorkomen van zeer groote bloedplaatjes en de verandering in de structuur van deze.

De verschillen met de tweede groep zijn evenwel niet altijd duidelijk uitgesproken; zoo kan daarbij de retractie eveneens afwezig zijn en wel in het bijzonder bij die purpuravormen, waarbij ecchymosen optreden en de bloedplaatjes verminderd zijn in aantal. De WERLHOF gevallen meent hij dàn tot de myeloide groep te moeten rekenen, als het bloed de typische reactie vertoont, wat lang niet altijd het geval is.

Men ziet dus hier een voorbeeld van een dualistische indeeling waarbij zich zoovele uitzonderingen kunnen voordoen, dat het vanzelf sprekend is, dat zij weinig of geen ingang gevonden heeft. Toch is deze studie voor ons in zoover van belang, dat zij ons wijst op een reactie of werking van het beenmerg bij de purpura.

Onder den naam van *Anaphylactoïde purpura* vat GLANZMANN die vormen van purpura samen, die verband houden met infecties en bovendien in betrekking staan tot het anaphylactisch symptomencomplex of tot andere sensibiliseeringsprocessen door soortvreemd eiwit. Hiermede overeenkomende ziet men bij deze purpura groep het geheele symptomencomplex van de serumziekte optreden: koorts, urticaria, multiforme erythemen, exanthemen, oedemen gewrichtszwellingen en -pijnen, bloederige diarrheeën met koliekaanvallen, albuminurie, vermeerdering der bloedplaatjes, enz.

Evenals bij de m. WERLHOFII (de groep, die hij hier lijnrecht tegenover plaatst) onderscheidt hij een acuten, chronisch intermitteerenden en fulminanten vorm.

In het hieronder medegedeelde schema krijgt men een duidelijk overzicht over de symptomen der twee groepen.

	Groep I Anaphylactoïde purpura	Groep II Morbus maculosus Werlhofii
Algemeene begeleidingssymptomen evenals bij infectieziekten.	Ontbreken nooit: hoofdpijn, anorexie, koorts, gevoel van ziek zijn.	Ontbreken. Zonder eenige prodromi treden de bloedingen op, volkomen euphorie. In den aanvang ontbreekt de koorts, naderhand kan deze secundair optreden, ten gevolge van complicaties.
Plaatselijke begeleidingssymptomen, zooals bij de serumziekte.	Zijn aanwezig: urticaria, erythemen, oedemen, gewrichts-zwellingen en -pijnen, polyneuritis, intestinale kolieken met melaena, albuminurie, haemorrhagische nephritis.	Ontbreken. Bloederige ontlasting en urine kunnen zich voordoen maar zonder kolieken en nephritis.
Grootte.	Petechiën ter grootte van een speldeknop tot die van een erwt; zelden grootere bloedinkjes.	Naast petechiën steeds groote vlekken, soms in den vorm van vibices. Typisch zijn verder ecchymosen van guldengrootte tot handpalmgrootte. De kleur is donkervioletrood (later blauw, groen, geel).
Plaats.	Cutaan; subcutane en intramusculaire haematomen ontbreken.	Subcutane en intramusculaire haematomen komen herhaaldelijk voor.
Localisatie.	Meestal opvallend symmetrisch, v.n.l. aan de extremiteiten, met voorliefde in de omgeving der gewrichten, zeer zelden op het hoofd.	Niet symmetrisch, zonder eenige regelmaat verspreid over het geheele lichaam, afhankelijk van traumatische invloeden, dikwijls ook op het hoofd.

	Groep I Anaphylactoïde purpura	Groep II Morbus maculosus Werlhofii
Bloedingen uit neus-mondholte.	Zeer zelden, speciaal de bloeding uit de mondholte.	Bijna steeds aanwezig; ook conjunctivale bloedingen.
Duur der nabloeding uit kleine steekwondjes.	Normaal ($2^1/_2$—3 min.).	Steeds verlengd.
Stollingstijd van het bloed (bepaald met de horloge-glazen methode).	Normaal (10—20 min.).	Normaal.
Retractie van den bloedhoek.	Normaal.	Ontbreekt of is onvolledig; het gestolde bloed vormt een homogene gelatineuse massa.
Bloedbeeld.	Neiging tot lichte neutrophiele leucocytose en eosinophilie. Beenmergelementen (soms ook normoblasten) aanwezig.	Neiging tot leucopenie en lymphocytose. Beenmergelementen kunnen aanwezig zijn.
Bloedplaatjes.	In typisch chronisch intermitteerende gevallen duidelijk vermeerderd; in acuut en fulminant verloopende gevallen kan vermindering gevonden worden, maar niet zoo sterk als bij den morbus Werlhofii.	Sterk verminderd tot hoogstens 30.000 per cmm. daarbij typische vormveranderingen (zeer groote bloedplaatjes, pyknose van het z.g.n. chromatine).
Aetiologie.	Is een infectieuse; in al hare vormen staat de ziekte met al dan niet ontdekte infectieuse toestanden in nauwen samenhang.	Beenmergbeschadiging, zooals bij aplastische anaemie en bij leukaemie.

	Groep I Anaphylactoïde purpura	Groep II Morbus maculosus Werlhofii
Wezen en pathogenese.	Een door de infectie gevormd gif verlamt de contractiele elementen van de capillairwanden, waardoor enorme vasodilatatie, rhexis en bloeduittreding volgt.	Deels primair een verdwijnen van de moedercellen der bloedplaatjes (en ook andere mergelementen tot complete myelophthisis, deels een secundair verdwijnen van dezelfde elementen door leukaemische lymphomatose. Thrombopenie, verlengde duur der nabloeding, tengevolge waarvan door lichte traumata, zichtbare bloeduitstortingen optreden.

De groep van de *anaphylactoïde purpura* omvat de volgende vormen:

A. *Chronisch intermitteerenden vorm.*

a) Purpura simplex, b) Purpura urticans, erythematosa, c) Purpura met oedemen, d) Purpura met gewrichtssymptomen, e) Purpura met polyneuritis, f) Purpura met darmbloedingen en koliek en, g) Purpura met albuminurie en haemorrhagische nephritis.

B. *Acuut infectieusen vorm.*

C. *Foudroyant infectieusen vorm, Purpura fulminans* (Henoch).

De groep: *Morbus maculosus* Werlhofii omvat de volgende vormen:

1. Idiopathischen morbus Werlhofii.

a. Chronisch intermitteerenden vorm, hierbij behoort ook de morbus maculosus simplex (zonder slijmvliesbloedingen).

b. Acuten vorm.

c. Morbus maculosus fulminans: foudroyanten vorm.

2. Symptomatischen morbus Werlhofii.

Na zijn publicatie over een familiaire haemorrhagische diathese die hij voorstelt te noemen: *hereditaire haemorrhagische thrombasthenie,* heeft GLANZMANN de indeeling van deze laatste groep gewijzigd. Het onderscheid in idiopathische en symptomatische m. WERLHOFII handhaaft hij, terwijl de idiopathische onderverdeeld wordt in een hereditairen en een splenogenen vorm. Bij dezen laatsten speelt misschien een hypersplenie, misschien de invloed van klieren met interne secretie een rol.

Ongetwijfeld is van belang eenigen tijd stil te staan bij de theorie, door GLANZMANN opgeworpen en door hem tegen de verschillende aanvallen der critiek verdedigd. Ik wil hier voorloopig in het midden laten of zijn theorie de juiste is, en in hoeverre men erop kan voortbouwen.

De anaphylaxie-achtige toestanden plaatst hij op den voorgrond voor de aetiologie van een bepaalde purpura groep. Daar bij alle mogelijke infecties purpura kan optreden, is het moeilijk zich in te denken, dat uitsluitend sommige specifieke microben purpura zouden verwekken, zooals men vroeger wel eens gemeend heeft; (ik behoef hier slechts te herinneren aan KLEBS's monas haemorrhagica). Hij vestigt er speciaal de aandacht op, dat men tegenwoordig aan de verschillende infecties dezelfde waarde toekent als aan den parenteralen toevoer van soortvreemd eiwit aan het organisme. Dat men door parenterale toediening van soortvreemd serum purpura kan verkrijgen, is volgens hem aangetoond door MARFAN en PERRIN. HAYEM nam hetzelfde verschijnsel waar en bracht het terug tot een agglutineerende werking van het soortvreemd serum op de bloedplaatjes, waardoor talrijke emboliën in de kleine bloedvaatjes ontstonden.

Aan de bloedplaatjes wordt ook door GLANZMANN een belangrijke rol toegekend in het anaphylactische symptomencomplex. Hij wijst er op, dat verschillende schrijvers o.a. BEHRING een vermindering vonden der bloedplaatjes. Een dergelijke vermindering wil hij dan ook niet ontkennen, maar in lichte gevallen zal deze spoedig door regeneratie worden opgeheven. Alleen

in zware gevallen (de acuut of fulminant verloopende) kan een zóó sterke thrombopenie optreden, dat secundair een beeld ontstaat, dat groote overeenkomst vertoont met dat van den m. WERLHOFII.

Steunende op publicaties van DÖRR, HIRSCHFELD en KLINGER, lijkt het GLANZMANN mogelijk om uit een vermeerderd lipoïd verbruik, talrijke stoornissen te verklaren, zooals men ze dikwijls kan waarnemen bij de anaphylactoïde purpura, in het gebied van het aan lipoïd zoo rijke centrale of periphere zenuwstelsel [1]).

Om het tot stand komen der anaphylactoïde purpura te verklaren, vindt hij de opheffing van het stollingsvermogen van het bloed door lipoïdafname evenwel niet voldoende. Meerdere toxische werkingen moeten hierbij hun invloed doen gelden. Wordt het serumlipoïde of cytozym geabsorbeerd dan kan het FRIEDBERG'sche anaphylatoxine ontstaan in het cytozym-vrije serum, daar het versche serum den beschermenden invloed verliest van een lichaam, dat de proteo-(auto)lyse remt.

GLANZMANN komt tenslotte tot den volgenden gedachtengang: „Door de invoering van zekere stoffen in het bloed, ontstaat agglutinatie der bloedplaatjes. Aan de oppervlakte der bloedplaatjes treedt stolling op van het plasmacolloïd, hetgeen gepaard gaat met een verbruik van het lipoïde cytozym. Deze oppervlakkige bloedstolling in de omgeving der bloedplaatjes vormt slechts de inleiding tot de proteolyse, die nu niet meer door het cytozym geremd wordt. Bij deze proteolyse ontstaan specifieke vergiften. Specifiek voor deze is de verlammende werking op de vasomotoren (sympathicus), in het bijzonder het splanchnicusgebied, waardoor een zeer groote bloeddrukvermindering optreedt. De vasodilatatie, die ontstaat tengevolge van verlamming der capillairen (waarbij het zelfs tot verscheuring der capillairen kan komen) is blijkbaar ook de oorzaak voor het ontstaan van purpura in de huid."

[1]) Reeds FAISANS meende, dat een groote groep van purpuragevallen haar ontstaan te danken had aan invloeden van het zenuwstelsel en maakte daarvan gebruik bij zijn indeeling der purpura.

Infectieus en anaphylactoïd moeten niet als gelijkwaardig worden beschouwd, integendeel, GLANZMANN bedoelt dat anaphylactoïd meer wil zeggen dan infectieus. De uitdrukking anaphylactoïd gebruikt hij, om in deze groep ook die gevallen te kunnen onderbrengen, bij welke niet een infectie maar een sensibiliseering in het spel is b.v. door resorbtie van in den darm niet voldoende afgebroken eiwit. Dit laatste lijkt hem nog niet geheel zeker toe, daarom plaatst hij de infectie op den voorgrond. De naam anaphylactoïde purpura geeft wel het beste weer, wat hij met deze groep bedoelt, aangezien hij eenerzijds aan het beeld van de serumziekte herinnert, anderzijds aan de mogelijkheid van infectieuse aetiologie doet denken.

Dat deze eenigszins „opzienbarende beschouwingen" critiek zouden uitlokken, was te voorzien.

Tot een der voornaamste tegenstanders behoort BESSAU.

Deze kan zich niet vereenigen met den naam. Hij vindt, dat men slechts dan van anaphylactoïde purpura mag spreken, als men de twee volgende vragen positief kan beantwoorden: 1e. Staan de betreffende infecties in betrekking tot de anaphylaxie? 2e. Staat de anaphylaxie in verband met de purpura? Beide vragen meent hij ontkennend te moeten beantwoorden. Het schijnt hem daarom veel beter toe te spreken van toxische of infectieuse purpura. Het principieele onderscheid tusschen de beide, door GLANZMANN opgestelde, purpura-genesen, ligt volgens hem daarin, dat de eene berust op vaatverandering, de andere op verandering der bloedvormende organen.

Bij de beantwoording van de tweede vraag steunt BESSAU op de mededeeling van WIDMER, die bij reinjectie van antidiphtherieserum, het optreden van een haemorrhagische serumziekte constateerde.

COHEN wijst op de overeenkomst tusschen purpura en idiosyncrasie; HERRNHEISER meent het feit, dat de typhus een haemorrhagisch verloop heeft bij sommige patienten, te moeten verklaren door een dispositie of idiosyncrasie, allebei opvattingen, die GLANZMANN tot steun zijn.

CORNELIA DE LANGE kan zich met zijn standpunt vereenigen.

Steeds kon zij een infectie aantoonen bij de anaphylactoïde purpura. Ook GRUSZ publiceert gevallen, die pleiten voor de opvatting van GLANZMANN, terwijl ook LUST neiging vertoont zich bij hem aan te sluiten.

Wanneer ik er thans toe overga tot het uiteenzetten der *trialistische* opvatting, dan beteekent dat in hoofdzaak de bespreking van het standpunt van PFAUNDLER en v. SEHT. De indeeling, door APERT in 1897 gegeven, vindt men grootendeels terug in die van PFAUNDLER en v. SEHT.

PFAUNDLER, die in het leerboek van FEER het hoofdstuk bloedziekten, enz. behandelt, heeft zijn opinie omtrent de purpura in den loop der jaren aanmerkelijk gewijzigd. Bracht hij vroeger de HENOCH'sche purpura en den m. WERLHOFII in één groep onder en dacht hij zich alleen een verschil in heftigheid der symptomen, in de laatste drukken ziet men hem een geheel ander standpunt innemen. Gedeeltelijk is deze wijziging te danken aan het feit, dat hij getracht heeft de purpuragevallen, door hem waargenomen, onder te brengen in de groepen van GLANZMANN. Maar met v. SEHT is hij tot de conclusie gekomen, dat het niet mogelijk is de indeeling van GLANZMANN te volgen en dat diens theorie onjuist is.

De afgrenzing der WERLHOFgroep erkennen zij grootendeels als juist. De anaphylactoïde purpura evenwel is volgens hen klinisch en vermoedelijk ook pathogenetisch een heterogene massa, die men verdeelen moet in twee groepen n.l. een **plurifocaal-infectieuse** groep en een, die het **Schönlein-Henoch'sche type** vertegenwoordigt.

Met de plurifocaal-infectieuse bedoelen zij een groep, welke in nauw verband staat met goed gedefinieerde, acute of chronische infectieziekten.

Voor de SCHÖNLEIN-HENOCH'sche groep geven zij als typische symptomen op: huidbloedingen, gewrichtssymptomen en darmkolieken, terwijl temperatuursverhoogingen daarbij zeer gering zijn. Voor deze groep een infectieuse aetiologie aan te nemen achten zij zeer twijfelachtig, tenminste onbewezen.

Bij de plurifocaal-infectieuse purpura daarentegen ontstaan de bloedingen door plaatselijke inwerking van het infectieuse agens.

Men heeft hier dus met een *trialistische* indeeling te doen, die met zuiver klinisch oogmerk is gemaakt. Beziet men hunne studie van uit een pathogenetisch standpunt, dan komt men tot twee groote groepen: 1. den haematischen (den m. WERLHOFII), 2. den vasculairen purpuravorm.

Misschien is het, althans dat vindt MINKOWSKI, juister te spreken van een angiopathischen en een haematopathischen vorm. Onmogelijk acht ook hij het de indeeling van GLANZMANN te volgen; de klinische, aetiologische of pathogenetische gezichtspunten gaan absoluut niet zoo conform, als GLANZMANN dat voorstelt.

Sommigen meenen, dat het thans nog niet mogelijk is een indeeling te geven, die algemeen bevredigen zal. Een dergelijke meening is b.v. SCHULTZ toegedaan. Hoewel hij zich in vele opzichten waardeerend uitlaat over den arbeid van GLANZMANN, kan hij zich toch niet geheel bij hem aansluiten.

Moeilijk is het volgens hem de verschillende vormen te differentieeren, meestal zijn het z. g. *mengvormen.* Hij vestigt bovendien nog de aandacht op het voorkomen van *orthostatische purpura* (reeds eerder door WOLF beschreven). Hieronder verstaat hij een purpuravorm, die recidiveert, zoodra de patiënt het ziekbed verlaten heeft.

Men heeft uit het voorafgaande kennis kunnen nemen van de pogingen, door verschillende schrijvers in het werk gesteld, om de diverse vormen van purpura te groepeeren. Thans wil ik er toe overgaan om de opvattingen van FRANK en KAZNELSON over den m. WERLHOFII mede te deelen. Zij zijn niet alleen van belang voor mijne studie, maar voor iedereen, die belang stelt in de vraagstukken, die zich bij dezen vorm van purpura voordoen. Uit de publicaties van vroegere schrijvers blijkt, dat de dikwijls voorkomende thrombopenie, niet of slechts weinig de aandacht trok der onderzoekers. Wel vindt men bij enkele schrijvers opgaven over de vermindering van het aantal bloedplaatjes, over de retractie van den bloedkoek, over de bloed-

stolling en den duur der nabloeding, maar een geregeld systematisch onderzoek ontbreekt bij verreweg het meerendeel.

Zij letten bijna uitsluitend op de klinische verschijnselen en bekommerden zich te weinig om het onderzoek van het bloed.

Het derde vormelement speelde geen of een geringe rol, al trachtten physiologen de beteekenis ervan vast te stellen voor de stolling en thrombose.

Het is FRANK geweest, die den stoot heeft gegeven aan de bestudeering der bloedplaatjes in de kliniek door zijne beschrijving van den m. WERLHOFII als *essentiëele thrombopenie*.

FRANK vindt, dat de meeste gevallen een chronisch verloop hebben; het grootste deel, dat als genezen wordt beschreven, is dit slechts in schijn. Is men in de gelegenheid deze patiënten gedurende langeren tijd te controleeren, dan ziet men herhaaldelijk recidieven. Op het hoogtepunt van elken aanval vindt hij steeds eene sterke vermindering van het aantal bloedplaatjes. Langzamerhand ontwikkelt zich eene anaemie van het type der chloro-anaemie. De stolling van het bloed is normaal, de tijd der nabloeding verlengd, de retractie van den bloedkoek afwezig. Na stuwing treedt een petechiaal exantheem op, terwijl de osmotische resistentie der roode bloedlichaampjes verminderd kan zijn.

Een dergelijke verminderde resistentie is ook beschreven door HANNEMA en KIRCH, terwijl CHARLOTTE EHRENBERG en STAHL eene vermeerderde resistentie vaststelden.

Scherp stelt FRANK tegenover elkaar de bloedstolling in vitro en den verlengden duur der nabloeding. Is de stolling van het bloed vertraagd, zooals bij haemophilie, dan kan de bloeding toch snel tot staan komen (blijkbaar tengevolge van herstel van den vaatwand). Daarentegen kan ondanks den normalen stollingstijd de spontane bloeding lang duren, zooals bij m. WERLHOFII. Typeerend voor de constitutioneele purpura vindt hij o.a. den buitengewoon verlengden duur der nabloeding bij normalen stollingstijd.

De bloedplaatjes (afstammelingen van de megacaryocyten) ziet men verdwijnen bij alle ziekten, waarbij het specifieke element

van het beenmerg door uitputting of vergif te loor gaat. Experimenteel kan men dit zelfde bereiken door benzolvergiftiging, te lang voortgezette röntgenbestraling der milt bij leukaemie, toediening van salvarsaan, enz.

Zoekend naar een verklaring voor het ontstaan der bloedingen oppert hij de veronderstelling, dat vaatverslapping optreedt van de capillairen en kleine venae en dientengevolge vertraging van den bloedstroom. Microscopisch kan men waarnemen, dat langs den vaatwand steeds een muur van bloedplaatjes aanwezig is, welke muur nog dichter wordt bij stroomvertraging b.v. bij verwijding der vaatjes. Ontbreken nu de bloedplaatjes, dan kunnen de roode bloedlichaampjes uittreden.

Van het grootste belang voor den duur der nabloeding acht FRANK het aantal bloedplaatjes, omdat zij den hoofdrol spelen in het proces, dat voert tot afsluiting van een bloedend vat. Bij de constitutioneele purpura veronderstelt hij dat de thrombopenie ontstaat door een pathologische toename van de verwoesting van de eigen bloedplaatjes, maar bovendien verwerpt hij het denkbeeld van een beenmergbeschadiging (dus een verminderde vorming van bloedplaatjes), niet geheel, al vindt hij het eigenaardig, dat het bloedbeeld normaal is.

De thrombopenie staat in het middelpunt van den m. WERLHOFII. Hij acht het daarom juister te spreken van *essentiëele thrombopenie* [1]), intermitteerend of continu verloopend.

Als finale van de idiopathische essentiëele thrombopenie beschouwt FRANK de *aplastische anaemie* of *aplastisch haemolytische anaemie* (TÜRK) of *aregeneratieve anaemie* (PAPPENHEIM) een ziektebeeld, dat, tot nog toe, volgens hem absoluut verkeerd is begrepen. Men plaatste steeds de anaemie op den voorgrond, terwijl volgens hem de anaemie juist secundair is en daarentegen de witte bloedelementen een plaats verdienen in het middelpunt van het beeld.

Vallen bij de essentiëele thrombopenie de bloedplaatjes als

---

[1]) GLANZMANN kan hiermede niet instemmen, meer uit een historisch dan uit een wetenschappelijk oogpunt.

slachtoffers van een bepaalde noxe, bij de aplastische anaemie worden bovendien de andere gegranuleerde elementen van het beenmerg getroffen.

In een volgend stadium worden de voorstadia van de roode bloedlichaampjes aangetast. Dientengevolge vermindert de erythroblastische werkzaamheid en is een snelle aanvoer van roode bloedlichaampjes niet meer mogelijk, hetgeen juist noodzakelijk zou zijn wegens de talrijke bloedingen tengevolge van de thrombopenie. Men moet dus de aplastische anaemie niet opvatten als een *erythrotoxicose,* zooals de pernicieuse anaemie, maar als een *leucotoxicose.* Hij stelt daarom voor te spreken van *aleukia haemorrhagica.* Tusschen de essentiëele thrombopenie en de aleukia haemorrhagica ligt soms een periode van een week, dan weer van enkele jaren.

Ook in verband met de verandering van het bloedbeeld na exstirpatie van de milt, welke verandering ook andere schrijvers (KAZNELSON, MINKOWSKI, ROEDER) konden vaststellen, is door FRANK nagegaan in hoeverre men bij sommige ziekten een invloed vast kan stellen van de milt op het beenmerg en wel speciaal in die gevallen, waarbij het organisme overstroomd wordt met hormonen, uit de milt afkomstig, waarbij men dus mag spreken van hypersplenisatie. Niet juist lijkt het hem na te gaan welken invloed de milt*exstirpatie* heeft, daar men altijd rekening moet houden met de mogelijkheid van aanwezige bijmilten en met het feit, dat andere organen de functie overnemen.

Bij de kala-azar, typhus abdominalis, lymphogranulomatosis, alle ziekten waarbij zich een haemorrhagische diathese kan ontwikkelen, heeft men een aandoening van de milt door een parasiet of toxine. Klinisch vindt men splenomegalie en leukopenie; anatomisch, een zeer sterke vermeerdering van de pulpacellen, afstammende van de venae-sinus-endotheelcellen en reticuloendotheliën. Aan deze cellen schrijft FRANK een inwendige secretorische functie toe. Zij vormen stoffen z.g. leukospleninen, die remmend werken op de werkzaamheid van het beenmerg.

In lichte gevallen vindt men dan een *hypoleukie* een *hypothrombie,* in zware gevallen wil hij spreken van een *aleukia*

splenica. De zware typhus gevallen, die haemorrhagisch verloopen (hier begaat hij ongetwijfeld een onjuistheid, daar dit lang niet altijd samengaat) beschouwt hij in dit verband als een *aleukia splenica typhosa.* Zelfs de neusbloeding bij den typhus abdominalis, die dikwijls in het begin der ziekte wordt geconstateerd, berust volgens hem op de tijdelijke thrombopenie.

De milt wordt door FRANK derhalve beschouwd, als tusschenstation.

KAZNELSON heeft echter een geheel andere opvatting over het ontstaan der thrombopenie dan FRANK. Volgens hem moet men niet spreken van essentiëele thrombopenie maar van *splenogene thrombolytische purpura,* daar hij groote waarde hecht aan den invloed van de milt, op het tot stand komen der thrombopenie. Het ontstaan der thrombopenie zal straks van Hoofdstuk III een belangrijk deel uitmaken, daarom wil ik hier dit vraagstuk voorloopig laten rusten en volstaan met te resumeeren, dat FRANK, GLANZMANN en MINKOWSKI langs een anderen weg aan de milt in dit proces een rol toekennen, dan KAZNELSON. De laatste vindt steun bij ELISABETH BENECKE. Haar lijkt het evenwel beter te spreken van *splenogene essentiëele thrombopenie.*

Natuurlijk ontbreekt het niet aan opbouwende en afbrekende critiek van FRANK's en KAZNELSON's opvattingen. Het loont ongetwijfeld de moeite, hier eens diverse schrijvers de revue te laten passeeren. SCHULTZ vat de thrombopenie op als een praeaplastisch stadium, waarmede hij evenwel nog niet wil zeggen, dat de m. WERLHOFII theoretisch onder invloed van een sterk anaemie verwekkend proces zijn einde moet vinden. Atypische purpura gevallen noemt hij die, waarbij naast thrombopenie een vertraagde stolling bestaat, die doet denken aan die bij haemophilie.

Terwijl SCHULTZ de gelijkwaardigheid van de essentiëele thrombopenie en de m. WERLHOFII betwijfelt, gaat HOERSCHELMAN verder en ontkent een identiteit. Behalve deze opvatting doet hij zijn best weer verwarring te stichten door de ernstige gevallen van scorbuut, die hij zonder tandvleeschaandoening zag

verloopen, m. WERLHOFII te noemen, hetgeen niet bepaald het vertrouwen in zijn inzichten versterkt.

ELISABETH BENECKE en ROEDER onderschrijven grootendeels de opvattingen van FRANK over de *aleukia haemorrhagica*. Bij de sectie vond de eerste een aregeneratorisch vetmerg van de lange pijpbeenderen.

GORKE zag na salvarsaanbehandeling een *aleukia haemorrhagica* zich ontwikkelen. Hij vermoedt, dat een groote dosis arsenicum, in plaats van prikkelend, atrophieerend op het beenmerg werkt. Naast de arsenotoxische werking is hier misschien nog een andere factor in het spel, n.l. de benzolcomponent. Het lijkt hem daarom juister hier te spreken van een *aleukia haemorrhagica arsenobenzolica*. Streng moet men hiervan onderscheiden de door salvarsaan te voorschijn geroepen angiopatische en de anaphylactoïde ziektevormen. Hij wijst er op, dat GLANZMANN de arsenicumintoxicatie tot de anaphylactoïde purpura rekent. Indien de hypothese van TÜRK en GLANZMANN juist is, dat n.l. bij personen met lymphatische diathese het myeloïde reactievermogen van het beenmerg verloren is gegaan en vervangen is door een lymphatische, dan leidt GORKE daaruit af, dat zijn patiënten personen waren met lymphatische diathese.

JEROSCH beschrijft een geval, dat klinisch verliep als een aleukia haemorrhagica, maar waarvoor hij geen aetiologisch moment kon vinden.

STEINER kan slechts voor de chronische intermitteerende vormen van den m. WERLHOFII, KAZNELSON's hypothese over splenogene-lysis aanvaarden. Voorts neemt hij een aandoening van de vormingsplaatsen der bloedplaatjes aan. Niet van belang ontbloot acht hij de schijnbaar onbeduidende, eventueel torpide, etteringsprocessen, speciaal in het bereik der mondholte. In verband hiermede deelt hij een geval mede, waarbij een abces bestond aan de punt van een tandwortel. Na behandeling van deze aandoening bloedde de patiënt een halven dag na. Het aantal bloedplaatjes nam in aantal toe en parallel daarmede hielden de verschijnselen op. De veronderstelling dringt zich

evenwel bij mij op, dat juist de langdurige bloeding hier wellicht therapeutisch kan hebben gewerkt.

Hiernevens wil ik een geval stellen, door FALKENHEIM waargenomen, waar ook purpura optrad, naar alle waarschijnlijkheid ten gevolge van een etteringsproces, dat ontstond op de plaats der herenting met koepokstof. Eerder ligt in de suppuratie een aetiologisch moment dan in het feit der herenting, zoo ook in een geval door NOCKE medegedeeld.

Ik meen in denzelfden geest te moeten besluiten en wel in tegenstelling met de beslissing van den medischen adviseur der Rijksverzekeringsbank, in zake het aetiologisch moment voor het optreden van purpura bij den patiënt, waarvan NIEMEYER de ziektegeschiedenis mededeelt.

De vraag of men wel met FRANK mag spreken van een essentiëele thrombopenie, wordt door een zeer groot aantal schrijvers ontkennend beantwoord (KIRCH, KLINGER, MORAWITZ, HIRSCHFELD, STEPP, BRUINING, DÜNNER, BITTDORF, LANGE, NOCKE, DENECKE). De groote rol aan de bloedplaatjes toegekend in het ziekteproces der purpura, moet volgens hen gedeeld worden met andere factoren, in de allereerste plaats met verandering van den vaatwand. Enkelen o.a. MORAWITZ en KLINGER, kennen den bloedplaatjes zelfs zoo goed als géén rol toe.

Men is het er thans nog niet over eens, welke de veranderingen van den vaatwand zijn, die invloed uitoefenen op het ontstaan der bloedingen.

Ik wil nu van enkele van bovengenoemde schrijvers de opvattingen over de purpura en in het bijzonder over de m. WERLHOFII mededeelen.

Volgens KIRCH moet men elke acuut optredende thrombopenie als secundair opvatten, n.l. als gevolg van de een of andere infectie en behoort de thrombopenie in de groep van de septische bloedveranderingen. Hij vermoedt, dat bij het ontstaan der bloedingen vaatveranderingen in het spel zijn, waarschijnlijk berustend op nerveuse invloeden. Misschien, zoo schrijft hij, ligt de oplossing van het vraagstuk in de richting van chemische bloedveranderingen.

KLINGER zoekt in die richting een oplossing. Een chemisch beschadigende invloed zou volgens hem inwerken op die deelen der cellen, welke grenzen aan de celspleten van de capillairen. Niet alleen toxische stofwisselingsproducten van bacteriën, maar ook de als proteolytische fermenten werkende afbraakproducten van de eigen lichaamscellen, meer in het bijzonder die van de aan de endotheelcellen chemisch na verwante bloed- en beenmergcellen, kunnen doorlaatbaarheid van den capillairwand voor het bloed bewerkstelligen. De vermindering der bloedplaatjes ontstaat volgens deze theorie, doordat deze zeer labiele bestanddeelen van het bloed tegenover proteolytische invloeden zeer gevoelig zijn en daarom door toxinen enz. gemakkelijk worden opgelost, waarbij evenwel nog andere momenten komen o.a. een sterke phagocytose.

Een andere chemische theorie is die van STEPP. Hij vindt n.l. dat de stollingstijd van het bloed in de meeste gevallen van purpura haemorrhagica verlengd is en ziet in de moeilijke stolbaarheid van het bloed een gemeenschappelijk symptoom, van de verschillende vormen van haemorrhagische diathesen. In dit verband vestigt STEPP de aandacht op het belang van de bloedlipoïden, zonder welke geen stolling op kan treden. De lipoïden, door hem bedoeld, bestaan uit cholesterine en cholesterine-esters. Bij de ernstige purpuragevallen, die hij onderzocht, vond hij een cholesterinegehalte van 900 mgr. per L., dus een aanmerkelijke verlaging. Zijn resultaten worden bevestigd door CHARLOTTE EHRENBERG en STAHL.

Tenslotte heeft men ook verband gezocht tusschen het optreden van purpura en den invloed der klieren met interne secretie. Als voorbeelden hiervan wil ik mededeelen de gevallen waargenomen door CHARLOTTE EHRENBERG en DEMMER. De eerste zag bij een meisje van 19 jaar, steeds 8—10 dagen voor het begin der menstruatie, purpura optreden. Zij meent derhalve, dat de purpura hier onder den invloed van de werking van het corpus luteum is opgetreden. Volgens BAB zou immers 10 dagen vóór de menstruatie de vorming van het corpus luteum beginnen.

Inspuiting van een extract van corpus luteum gaf bij konijnen dadelijk heftige bloedingen.

CHARLOTTE EHRENBERG trekt daaruit de conclusie, dat men hier moet denken aan een thrombocytolytische werking, voor welke opvatting zij steun vindt in het feit dat de bloedplaatjes uit het bloed verdwijnen, nadat het genoemde extract bij de konijnen was ingespoten. Ook was haar reeds opgevallen, dat de structuur der bloedplaatjes waziger werd vóór het intreden der menstruatie.

Het geval door DEMMER gepubliceerd betreft een door hem gedurende 5 maanden nauwkeurig geobserveerden man van 61 jaar, die met tusschenpoozen van vier weken telkens regelmatig huid- en slijmvliesbloedingen kreeg. Opvallend vindt hij, dat deze man reeds 19 jaar impotent was. Zeer groote verschillen kon hij vast stellen in het aantal bloedplaatjes. Het bleek hem, dat tijdens de bloedingen een thrombopenie aanwezig was, steeds ingeleid door een langzame vermindering van het aantal bloedplaatjes. Tegen dat de eruptie van purpura ophield, steeg het aantal weder, soms tot ver boven het normale. Hij meent, dat men hier moet denken aan een stoornis van de klieren met interne secretie, die invloed op de functie van het beenmerg uitoefent.

Nadat ik een overzicht heb gegeven van de indeeling der purpura, zooals de voornaamste schrijvers zich deze voorstellen en van de opvattingen, die tegenwoordig voornamelijk gehuldigd worden betreffende de m. WERLHOFII, lijkt het mij gewenscht hier nog enkele groepen van purpura te bespreken, die door de beschrijvers als in hoofdzaak op zichzelf staande, worden beschouwd.

In de eerste plaats wil ik hier noemen de waarnemingen van YLPPÖ: het voorkomen van bloedingen bij neonati. Het is een vaststaand feit, dat men op geen anderen leeftijd zoo vaak bloedingen tegenkomt. De oorzaak van deze frequentie zoekt hij in verschillende invloeden, zooals het gemakkelijk optreden van stuwing in verband met den arbeid van het hart, welke bij

neonati betrekkelijk veel grooter is dan bij volwassenen. Stuwing alléén acht hij niet voldoende, maar een speciale eigenschap van het bloed of beide gecombineerd, zullen samen in één richting werken. Bovendien zal de stuwing nog bevorderd worden door den hoogeren graad van viscositeit van het bloed der neonati. Verder wijst hij nog op een anderen factor, nl. dat in het bloed der pasgeborenen, een zeer hoog gehalte aan galbestanddeelen aanwezig is, niet alleen bij icterus neonatorum, maar bij alle neonati. Aan deze galbestanddeelen, die belangrijk zijn voor de remming van de normale bloedstolling, hecht hij groote waarde speciaal voor het ontstaan van de *melaena neonatorum*.

De vermeerdere dispositie voor huid- en orgaanbloedingen bij praematuren anaemische kinderen kan LANDÉ niet uit de morphologische bloedsamenstelling verklaren. Behalve een verminderde leucocytaire reactie waren er geen teekenen van minderwaardigheid van het haematopoëtisch apparaat aanwezig. Ook het aantal bloedplaatjes was normaal.

Afwijkingen in de structuur der bloedplaatjes van neonati deelt SLAWIK mede. Tien dagen post partum vindt hij het aantal bloedplaatjes bij onvoldragen kinderen gedaald tot onder de 100.000, zonder dat zich eenige klinische verschijnselen voordeden.

In de tweede plaats noem ik het optreden van bloedingen bij zuigelingen in het tweede en derde levenskwartaal, onlangs beschreven door MEYER en NASSAU. Zij stellen zelfs voor een nieuwe groep van haemorrhagische diathese, speciaal op dien leeftijd voorkomende, met bijzondere symptomen, af te grenzen. Eenige van de belangrijkste verschijnselen daarbij waargenomen, wil ik hier laten volgen: de bloedinkjes zijn meestal veel kleiner, dan die door Ylppö beschreven, komen ook voor op het mondslijmvlies, terwijl tandvleeschbloedingen ontbreken. De huidbloedinkjes zijn voornamelijk gelocaliseerd in het gezicht en in den hals. Bijna steeds is het optreden der purpura een inleiding tot een meer of minder infectieuse ziekte. Meestal is een banale kindergriep de infectie. Naast de infectie moet er nog een andere

oorzaak zijn, die in dezelfde richting werkt, n.l. een dispositie, om den causalen samenhang tusschen infectie en bloeding te volmaken. Een groot aantal kinderen was minderwaardig van constitutie en in slechte conditie. MEYER en NASSAU zien in hunne groep aan den eenen kant familierelatie met den m. BARLOWII maar aan den anderen kant verschillen met dezen, b.v. een andere localisatie der bloedingen. Toch meenen zij deze gevallen tot de BARLOW-groep te moeten rekenen.

In de derde plaats noem ik de neiging die zuigelingen met neusdiphtherie bezitten tot het krijgen van bloedingen. NASSAU meent, dat voor het optreden van dergelijke manifestaties een gedisponeerd capillair-systeem, naast den diphtheriebacil met zijn stofwisselingsproducten, bevorderlijk is. De gemakkelijke kwetsbaarheid van het capillair-systeem bleek bij 79 % van de zuigelingen aan neusdiphtherie lijdende, na verhooging van den druk in de venae. Bij gezonde vond hij slechts bij 10 % een positief stuwingsresultaat [1]).

In de vierde plaats hebben OPITZ en FREI, kort geleden, de aandacht gevestigd op het ontbreken van fibrinogeen in het bloed van een patiëntje van 8 maanden met haemorrhagische verschijnselen. Zij stellen voor te spreken van *pseudohaemophilie.* Het bloed bleek na 2 uur nog absoluut niet gestold te zijn en bovendien was de duur der nabloeding enorm verlengd.

Eenige overeenkomst vertoont dit geval, met dat beschreven door RABE en SALOMON, hetgeen door hen haemophilie „met ontbreken van fibrinogeen in het bloed" genoemd wordt.

Terecht wijst DENECKE erop, dat hier de naam van haemophilie niet op zijn plaats is, daar de herediteit ontbreekt. OPITZ stemt dit toe en meent dergelijke gevallen te moeten opvatten als een congenitale anomalie, waarvoor de melaena in de eerste levensdagen (evenals bij den patiënt van RABE en SALOMON) spreekt. De bloedplaatjes waren normaal in aantal, de resultaten van een functieproef der bloedplaatjes, zooals GLANZMANN die

[1]) KACKELL vindt zelfs bij 13 van de 15 gezonde zuigelingen een positief stuwingsresultaat.

uitvoerde, aanvaarden zij naar aanleiding van eigen onderzoek, slechts onder groote reserve.

Het epidemisch optreden van purpura is beschreven door ERNST. Ook FINKELSTEIN deelt dergelijke gevallen mede.

Tenslotte wil ik nog noemen de opvattingen van TANCRÉ, die onder den naam van purpura simplex een geval van z.g.n. essentiëele thrombopenie publiceert en van DEPISCH, die purpura simplex en m. WERLHOFII als synoniem beschouwt. Wanneer zich tandvleeschbloedingen voordoen, meent hij van scorbuut te moeten spreken.

Met het memomoreeren van deze opinies wil ik dit hoofdstuk besluiten; een en ander geeft een indruk van de verwarring, die zelfs in de laatste jaren nog op het gebied van de purpurabeschouwing heerscht.

HOOFDSTUK II.

Gevolgde methoden van onderzoek.

Uit de literatuur blijkt, dat men de laatste jaren, het belang is gaan inzien van een systematisch bloedonderzoek bij purpura, in den meest uitgebreiden zin des woords. Controleerden reeds HAYEM en zijn tijdgenooten de stolling van het bloed, de retractie van den bloedkoek, het resultaat der stuwingsproef, het aantal roode en witte bloedlichaampjes, het aantal bloedplaatjes en het haemoglobinegehalte, lang niet altijd vindt men deze bepalingen bij de andere schrijvers terug.

Men kan zich de vraag stellen: is een dergelijk uitgebreid bloedonderzoek van groot belang.

Ongetwijfeld moet men deze vraag bevestigend beantwoorden. Immers, hoe wil men eenigszins de aetiologie, de pathogenese bestudeeren der purpura, hoe wil men zich eenigszins rekenschap geven der verschijnselen, hoe wil men b.v. verklaren de retractie van den bloedkoek en de waarde hiervan vaststellen, indien men niet bestudeert de factoren, die hiertoe meewerken?

Aan den anderen kant, mag men zich ook weer niet te veel laten verleiden door de resultaten, verkregen in vitro en deze klakkeloos overbrengen op hetgeen zich in vivo afspeelt.

Jammer genoeg gaan nog te veel schrijvers hierin te ver, zoo b.v. bij de beoordeeling der waarde, die men dient toe te kennen aan de bepaling der stolling in vitro. Vooral verliest deze bepaling veel van haar waarde bij het onderzoek van kinderen en wel om de eenvoudige reden, dat men in het meerendeel der gevallen de stolling zal moeten bepalen met bloed uit een vingertop en niet met venabloed, zooals vele schrijvers noodzakelijk achten (FRANK, BÜRKER).

Als men genoodzaakt is, zooals ik, herhaaldelijk bij hetzelfde kind bloedonderzoek te doen, dan kan men onmogelijk, vooral als het kleine kinderen betreft, evenzoo veel malen venapunctie doen. Ook de methode van ELIAS [1]) is niet geregeld door te voeren, al mag men er wel eens succes van zien.

Feitelijk is elke bepaling der bloedsstolling in vitro onnauwkeurig; men kan zich daardoor niet een zuivere voorstelling maken van hetzelfde proces in vivo. Welke geheel andere factoren werken buiten het lichaam op het bloed in, dan wanneer het zich bevindt in zijn natuurlijke omgeving! Kleine ruwe oneffenheden kunnen vaak reeds de stolling inleiden en versnellen. Bij enkele methoden is men gedwongen met een glasstaafje herhaaldelijk door de bloedhoeveelheid te gaan, om te bepalen of de stolling reeds begonnen of reeds volledig is, wederom een factor, die in dezelfde richting werkt als de zoo juist genoemde.

Mijns inziens mag men hoogstens spreken van een vergelijking van stollingstijden in vitro, indien men den nadruk legt op *vitro* en voor de bepaling van den stollingstijd steeds dezelfde methode gebruikt en dezelfde voorwerpen. Past men steeds dezelfde methode toe, dan zal men inderdaad bij normale personen ongeveer dezelfde stollingstijden vinden. Onjuist lijkt het mij deze tijden verlengd te noemen, indien de gevonden tijd niet een zeer belangrijk verschil maakt met den normalen.

Het ligt niet in mijn bedoeling hier in te gaan op de verschillende theorieën over het stollingsproces; het zou mij te ver voeren. Waar zulks noodig blijkt zal ik met eenige nadere uitlegging volstaan en verder verwijzen naar de publicatie van G. DENECKE.

A. De *methoden om de stolling in vitro te bepalen* zijn zóó talrijk, dat ik alleen met het opsommen daarvan een bladzijde zou kunnen vullen. Nog steeds worden nieuwe methoden gepubliceerd, meestal toegepast met ingewikkelde toestelletjes, die reeds om hun ingewikkelde samenstelling een zeker wantrouwen

[1]) Hij raadt aan bij venae, die moeilijk te fixeeren zijn of andere moeilijkheden opleveren, de plaats der punctie ongevoelig te maken en een hechtnaald onder de vena door te brengen.

verwekken, tegen die wijze van werken. Ik kan mij moeilijk voorstellen, dat het bloed daarin nog normale eigenschappen overhoudt, zoodat dus onbetrouwbare resultaten worden verkregen. De methode van BÜRKER wordt door een groot aantal onderzoekers gebruikt en ongetwijfeld niet ten onrechte. Men werkt hier steeds bij dezelfde temperatuur, invloeden van buiten kunnen zooveel mogelijk worden geweerd.

Een andere methode, die burgerrecht heeft verkregen, is die van FONIO, toegepast o.a. door GLANZMANN. Deze is zeker wat instrumentarium betreft de eenvoudigste. Tien tot twaalf druppels bloed, verkregen door venapunctie of door een prik in een vingertop, worden opgevangen op een horlogeglas en dit toegedekt met een ander horlogeglas op een zoodanige wijze, dat een vochtig kamertje ontstaat. Ik voldeed aan deze laatste voorwaarde, door een stukje vochtig filtreerpapier aan den binnenkant van horlogeglas no. 2 te bevestigen. Elke halve minuut wordt dit vochtig kamertje verticaal gesteld en het stollingsproces als geeindigd beschouwd, wanneer geen noemenswaardige vloeistof verschuiving meer plaats vindt.

Als normale stollingstijd geldt 10—15 minuten.

Bij het systematisch uitvoeren der beide methoden, kreeg ik bijna steeds uitkomsten, die parallel gingen met elkaar, zoodat, als straks bij mijn onderzoek opgegeven staat, dat de stollingstijd normaal is, men stilzwijgend er bij moet denken: bepaald zoowel volgens de eene als op de andere wijze.

Onder de nieuwere methoden vragen die van GEERS en van FRISCH en STARLINGER de aandacht. Hoewel ik niet in staat ben geweest de methoden te beproeven, lijkt mij de eerste een vrij ingewikkelde en daardoor een minder practische en betrouwbare. De laatste zal zich misschien wel weten te handhaven.

Ik zou onvolledig zijn, indien ik hier niet vermeldde, waarom ik de bepaling van den stollingstijd van het zoutplasma, verkregen op de wijze aangegeven door WOOLDRIGE-NOLF, bij mijn patiëntjes achterwege liet. Verschillende malen is deze methode door mij gevolgd bij volkomen gezonde personen. De uitkom-

sten, daarbij verkregen waren echter zóó onregelmatig, dat het mij ongewenscht toescheen, haar geregeld toe te passen. Bovendien is de stollingstheorie van NOLF nog lang niet algemeen als een juiste erkend, integendeel staat deze op zeer losse schroeven, na de publicatie van KLINGER.

De *coagulovimeter* van FONIO, waarmede hij de *stollingsvalentie* van het bloed bepaalt, is ook voor geregelde onderzoekingen bij kinderen zeer ongeschikt, omdat ook hiervoor bloed gebruikt moet worden door venapunctie verkregen. Over de waarde van de bepaling der stollingsvalentie, waaronder hij verstaat de eigenschap van het bloed, een bepaalde meetbare stollingsrem te overwinnen, wil ik mij hier niet uitlaten. Zelf paste ik de methode toe bij enkele volwassenen en verkreeg resultaten, die vrijwel overeenkomen met die van FONIO.

Het principe van deze onderzoekingsmethode berust op een titratie van de stollingsvalentie: in een rij van schaaltjes bevinden zich $MgSO_4$ oplossingen van toenemende concentratie. Aan ieder schaaltje wordt een gelijke hoeveelheid bloed toegevoegd en na twee uur nagegaan bij welke concentratie het bloed gestold is en bij welke niet.

De methode door BLOCH beschreven berust ongeveer op eenzelfde principe.

B. Bij de bepaling van den *duur der nabloeding* volgde ik de methode van DUKE.

Onder den duur der nabloeding moet men verstaan den tijd, die verloopt tusschen het maken van een kleine bloedende huidwond en het tot staan komen der bloeding.

Elke halve minuut wordt met een filtreerpapiertje het uitgetreden bloed opgezogen, zonder daarbij het wondje aan te raken. Het wondje werd gemaakt met een FRÄNKEL'sche naald, die steeds op dezelfde lengte werd ingesteld.

C. Om de *retractie van den bloedkoek* te bestudeeren, maakte ik gebruik van een klein reageerbuisje. Hierin werd ongeveer 1 cM^3. bloed opgevangen. Binnen 20 minuten is de stolling volledig geworden en kan men het buisje omkeeren, zonder dat de

bloedkoek van vorm verandert. In het verloop van de daarop volgende 15 minuten begint de bloedkoek napvormig in te stulpen. Binnen het uur ziet men vervolgens, dat de koek van den wand gaat loslaten om na 24—48 minuten geheel geretraheerd te zijn. Al naar mate de bloedkoek zich terug trekt, zet zich getranssudeerd serum af, terwijl het totale bloedvolume gelijk blijft. Wanneer de retractie geëindigd is, heeft de bloedkoek zich minstens langs één zijde teruggetrokken. Op den bodem van het buisje vindt men een zeer klein sediment van roode bloedlichaampjes. De overigen worden door den bloedkoek vastgehouden. Na afloop kan men meten hoeveel serum uit een bepaalde hoeveelheid bloed is getreden. Volgens OPITZ en MATZDORFF krijgt men betrouwbaardere resultaten, indien men de retractie bepaald van bloed opgevangen in horlogeglazen en niet in een reageerbuis.

D. Daar in de literatuur enkele gevallen beschreven zijn van morbus WERLHOFII met veranderde *osmotische resistentie* der roode bloedlichaampjes (FRANK, EHRENBERG, HANNEMA en KIRCH) achtte ik het van belang ook enkele van de door mij waargenomen gevallen, hierop te onderzoeken. De werkwijze aangegeven door HAMBURGER leent zich hiertoe het beste.

E. In verband met het door STEPP en STAHL gevonden *verminderd cholesterinegehalte* bij m. WERLHOFII, leek het mij gewenscht ook eenige bepalingen te doen. Collega C. H. DELPRAT was zoo vriendelijk deze onderzoekingen voor mij uit te voeren. Hij volgde hierbij de methode door hem in zijn proefschrift beschreven.

F. Aan het *stuwingsphenomeen* van RUMPEL—LEEDE [1]) (het optreden van bloedingen in de huid bij kunstmatig opgewekte veneuse stuwing), dat bij purpura herhaaldelijk positief uitvalt, moet geen groote waarde gehecht worden. In elk geval zegt het absoluut niets over het aantal bloedplaatjes, zooals FRANK meent. Zoowel bij thrombopenie, als bij een normaal aantal

[1]) STEPHAN spreekt van endotheek-symptoom.

bloedplaatjes kan men het positief vinden. Onlangs is ook door KÄCKELL aangetoond, dat ook gezonden een positief resultaat vertoonen. Ik zelf zag het soms optreden bij kinderen in reconvalescentie van een of andere ziekte, zonder dat afwijkingen in het bloed aanwezig waren.

Toch onderzocht ik mijn patiëntjes herhaaldelijk op dit phenomeen, meer uit een oogpunt van critiek op FRANK c.s., dan dat ik er waarde aan hechtte voor de beoordeeling van den toestand der patiëntjes.

G. *Het tellen der bloedplaatjes.*

Wil men het aantal bloedplaatjes per mM^3. bepalen dan kan men hierbij tweëerlei te werk gaan n.l. met gebruikmaking van de *directe* of van de *indirecte* methode.

Onder de *directe* methode moet men verstaan het tellen der bloedplaatjes, op een daartoe geschikte wijze in een telkamer.

Bij de *indirecte* methode wordt in een fixatiepreparaat de verhouding tusschen het aantal roode bloedlichaampjes en het aantal bloedplaatjes bepaald. Het aantal roode bloedlichaampjes wordt op de bekende wijze berekend. Het aantal bloedplaatjes kan daarna worden vastgesteld.

Een uitvoerige bespreking van de verschillende methoden kan men vinden in de dissertatie van LANGEMEIJER, waarnaar ik belangstellenden kan verwijzen.

De methode, die LANGEMEIJER zelf toepast, is die, aangegeven door mejuffrouw DR. VAN HERWERDEN met een enkele wijziging door hem daarin aangebracht. Hij gaat als volgt te werk:

De capillair buis van het mengpipet voor witte bloedlichaampjes wordt tot de deelstreep 0.6 gevuld met ureum-keukenzoutoplossing (een mengsel van 9 deelen 0.9 % keukenzoutoplossing en 21 deelen 10 % ureum oplossing). Daarop wordt in den gereinigden en met aether gedroogden vingertop, een klein steekwondje toegebracht, zóó, dat de bloeddruppel daaruit slechts langzaam te voorschijn komt. De eerste druppel wordt weggeveegd en terstond daarop wordt op de plaats, waar het wondje zich bevindt, een kleine druppel verdunningsvloeistof gelegd door

van de in het mengpipet zich bevindende oplossing zóóveel op den vingertop terug te blazen, dat het vloeistofniveau in het pipet tot deelstreep 0.4 staat. Het uit het steekwondje tredende bloed wordt dus terstond met de verdunningsvloeistof gemengd en dit mengsel wordt nu in het pipet opgezogen. Hierbij mag natuurlijk niets verloren gaan en het is dus van belang den druppel niet te groot te laten worden. Na eenige oefening is het gemakkelijk de gewenschte grootte te schatten. Is na het opzuigen van den geheelen druppel mengsel de deelstreep 1 nog niet bereikt, dan moet men nog zooveel van het nu uittredende onverdunde bloed mede opzuigen, tot het vloeistofniveau tot deze deelstreep is gestegen. Dan wordt het pipet snel verder gevuld met de ureum-keukenzoutoplossing, tot de streep 11 is bereikt. In de mengkamer van het pipet bevindt zich dan een mengsel waarvan 10 deelen 0.4 deelen bloed bevatten.

Hij vult nu, na 5 min. schudden, twee telkamers, waarin men de bloedplaatjes ziet als ronde of ovale soms wat hoekige schijfjes, die door hun karakteristieke matte glans gemakkelijk zijn te herkennen. De roode bloedlichaampjes zijn, door inwerking van de hypotonische verdunningsvloeistof, op enkele na geheel verdwenen of soms nog even als nauwelijks waarneembare kringen zichtbaar. De leucocyten zijn behouden, doch door hun gering aantal voor de telling niet hinderlijk. Laat men de telkamer nu 20—30 minuten staan, dan zijn alle bloedplaatjes bezonken en ziet men ze, als het mengsel met de noodige snelheid is vervaardigd, regelmatig in het netwerk van de telkamer verspreid liggen. Nu gaat men tot de telling over. In elke telkamer worden in 10 rijen van 20 kleine vierkantjes de bloedplaatjes geteld.

Hierbij vervalt dus het bezwaar van andere directe methoden, waarbij men bij het tellen der bloedplaatjes gehinderd wordt door de aanwezigheid van de roode bloedlichaampjes. In de na hem gepubliceerde methoden van THOMSEN, GRAM, SPITZ en die van BUCKMANN en HALLISEY wordt op een andere wijze aan dit bezwaar tegemoet gekomen.

Mejuffrouw Dr. VAN HERWERDEN was zoo vriendelijk mij deze

werkwijze nog eens te demonstreeren, maar desniettegenstaande was deze directe methode voor mij een teleurstelling.

Allereerst is het niet zoo verbazend eenvoudig, om precies de vloeistof uit te blazen van deelstreep 0,6 tot 0,4, al oefent men zich hierin geducht. Om hieraan tegemoet te komen, maakte ik een dergelijk apparaatje als Prof. VAN WALSEM in „Die morphologische Blutuntersuchung am Krankenbett" beschrijft. Ongetwijfeld wordt daardoor de methode nauwkeuriger.

In de tweede plaats zag ik de roode bloedlichaampjes (juist bij kinderen met thrombopenie) niet verdwijnen.

Ik gebruikte dan in die gevallen een andere samenstelling van de verdunningsvloeistof (evenals VAN HERWERDEN en LANGEMEYER aanraden) en zag dan soms wederom de roode bloedlichaampjes in stand blijven.

Zoo gebeurde het enkele malen, dat ik genoodzaakt was drie maal met verschillende oplossingen de telling te beproeven.

In de derde plaats is mij opgevallen, dat de oplossing haar werking verliest na enkele dagen en men dus steeds een versche oplossing moet gebruiken.

In de vierde plaats is mij gebleken, dat men den eenen dag met een bepaalde verdunningsvloeistof bij een en hetzelfde kind wel, den anderen dag niet het verdwijnen der roode bloedlichaampjes ziet.

In de vijfde plaats kwam herhaaldelijk voor, dat in de telkamer één of meer in stand gebleven roode bloedlichaampjes werden aangetroffen, als het ware omkranst met talrijke bloedplaatjes.

Dat ook in dergelijke gevallen de telling niet plaats kon vinden en de bepaling weder van voren af aan moest geschieden spreekt vanzelf. Bovendien is het een bewijs, dat de zuiverheid der methode niet boven de andere staat, daar een dergelijke „agglutinatie" ook plaats kan vinden in de andere deelen der vloeistof, die men niet in de telkamer ziet, waardoor bloedplaatjes onttrokken worden aan de telling. Misschien is daaraan toe te schrijven, dat ik evenals een collega steeds bij gezonde personen, een te laag aantal bloedplaatjes vond.

Na de opsomming van bovengenoemde bezwaren, die ik tegen de methode van HERWERDEN-LANGEMEYER heb, is het duidelijk, hoe tijdroovend deze wijze van tellen kàn zijn en ben ik er toegekomen, hoe gaarne ik ook van een nederlandsche methode had willen gebruik maken, een andere toe te passen n.l. die van FONIO, die een indirecte telmethode is. Ook tegen deze methode zijn evenals tegen elke indirecte bezwaren geopperd. Men is n.l. genoodzaakt twee tellingen te doen, waardoor de nauwkeurigheid eenigszins geschaad zou worden. Bovendien bestaat de mogelijkheid, dat in het uitstrijk preparaat roode bloedlichaampjes, bloedplaatjes bedekken. Aan deze bezwaren kan men mijns inziens tegemoet komen door talrijke zeer dunne preparaten te vervaardigen en zich de moeite te getroosten eenigen duizenden roode bloedlichaampjes te tellen. Om de nauwkeurigheid der telling zoo groot mogelijk te maken, telde ik 10,000 roode bloedlichaampjes en gebruikte hiervoor meerdere met zorg gekozen preparaten. De goede uitkomsten op deze wijze verkregen bij normale personen, hebben mij overtuigd van de zuiverheid der methode.

Daar waar de bestudeering der morphologie der bloedplaatjes bij purpura een onderdeel uitmaakt van mijn onderzoek, heb ik bovendien genoten van het groote voordeel, dat ik tijdens het tellen ook de morphologische eigenschappen der bloedplaatjes goed kon waarnemen. Het zoo hinderlijke op hoopjes liggen der plaatjes, zooals in de gewone uitstrijkpreparaten, ontbreekt hier, dank zij de vermenging van het bloed met de magnesiumoplossing.

Volledigheidshalve laat ik hier de methode van FONIO volgen:

Op een nauwkeurig gereinigden vingertop wordt een druppel van een 14 % magnesiumsulfaatoplossing gebracht. Met de FRÄNKEL'sche naald wordt door den druppel heen gestoken en een wondje gemaakt. Het uittredende bloed wordt gemengd met den er op gebrachten druppel en een druppeltje van dit mengsel op een voorwerpsglas uitgestreken. (Als uitstrijkglaasje gebruik ik het dekglas van een BÜRKER'sche telkamer, dat zich zeer

goed tot dit doel leent). Op deze wijze worden verschillende preparaten gemaakt waaruit na de kleuring een keuze wordt gedaan. Het kleuren geschiedt volgens MAY-GRÜNWALD-GIEMSA, met dien verstande, dat het kleuren met GIEMSA-oplossing vier uur duurt. Om het gezichtsveld bij de telling kleiner, dus overzichtelijker te maken, maak ik gebruik van het oculair van EHRLICH.

Moeilijkheden bij de differentiatie met deeltjes van roode of witte bloedlichaampjes heb ik niet gehad. Evenmin kan ik het bezwaar van SPITZ onderschrijven, dat verwarring van bloedplaatjes met neerslag van kleurstof mogelijk is.

Voor de telmethoden van THOMSEN, GRAM en die van BUCKMANN en HALLISEY is venabloed noodzakelijk, waardoor zij bij kinderen minder geschikt zijn. Bovendien is het SCHENK en SPITZ gebleken, althans wat de eerste twee methoden betreft, dat men ze niet als een belangrijke verbetering kan beschouwen. Over die van BUCKMANN en HALLISEY heb ik nog geen nadere mededeelingen gelezen.

Die van THOMSEN lijkt mij zeer ingewikkeld, geen vlotte aardige wijze van uitvoering. Of de eerst onlangs gepubliceerde methode van SPITZ ingang zal vinden betwijfel ik zeer, vooral omdat de resultaten met een eenvoudige methode als die van FONIO, alleszins bevredigend zijn.

H. *Fixatie der bloedplaatjes.*

Meende ik eerst, dat de fixatiemethode der bloedplaatjes tijdens de amoeboïde beweging, zooals Mejuffrouw Dr. VAN HERWERDEN die beschrijft, mij meer licht zou verspreiden over de morphologie van deze vormelementen, speciaal in die gevallen waarbij andere schrijvers den nadruk leggen op hun abnormalen vorm en bouw, al spoedig bleek mij, dat de waarde voor *mijn* onderzoek gering was. Fixeert men bloed van thrombopenische patiënten op deze wijze dan vindt men bijna nooit een bloedplaatje, hetgeen toe te schrijven is aan het feit, dat de roode bloedlichaampjes, die in hoopjes en rollen bij elkaar liggen, de spaarzaam aanwezige bloedplaatjes bedekken. In die purpuragevallen, waar

men een normaal aantal bloedplaatjes heeft, zijn de preparaten wel van eenige waarde zooals straks zal blijken.

De methode berust op het snelle fixeeren van de bloedplaatjes (en leucocyten) bij lichaamstemperatuur, terwijl de cellen zich in een vloeistof bevinden, die de normale bewegelijkheid niet in den weg staat. Zij wordt volgens Mej. Dr. VAN HERWERDEN op de volgende wijze (welke ik hier verkort weer geef) uitgevoerd:

„In een broedstoof van 38° C. wordt een horlogeglas geplaatst, bedekt door een tweede, aan welks binnenkant een filtreerpapier gedrenkt in water, geplakt is. Op een zorgvuldig gereinigd dekglas wordt een druppel vloeistof van RINGER of van DEETJEN gebracht (vooraf op lichaamstemperatuur verwarmd), waarin men een zeer kleine druppel bloed uit den vinger laat vloeien. Het dekglas wordt vervolgens in het vochtige kamertje gelegd en na 15 min. het bedekkende horlogeglas snel vervangen door een ander, aan welks binnenkant zich een filtreer papiertje bevindt met 40 % formaldehyde. Op deze wijze werken bij lichaamstemperatuur de formol-dampen zeer snel in op de leucocyten en thrombocyten, die in het vochtig kamertje hun amoeboïde beweging hebben voortgezet. Na een half uur neemt men het dekglas uit de stoof en laat de met bloed gemengde vloeistof voorzichtig afvloeien, waarbij voldoende roode bloedlichaampjes, leucocyten en thrombocyten aan het dekglas blijven kleven.

Het preparaat kan vochtig worden gekleurd en verder bewerkt of eerst worden gedroogd.

Voor de fixatie der thrombocyten verdient het mengsel van DEETJEN de voorkeur. De fijnste amoeboïde uitloopers worden vastgelegd. Beziet men een dergelijk preparaat dan blijkt welk een onvolledig denkbeeld men van de verhouding der verschillende vormelementen in de gebruikelijke bloedpreparaten krijgt. De bloedplaatjes hebben in deze gefixeerde preparaten een zeer uiteenloopende grootte. Men vindt soms bloedplaatjes, die dezelfde, ja zelfs grootere afmeting hebben dan de roode bloedlichaampjes. De meeste vertoonen een kleineren omvang, doch alle zijn van zeer fijne en fraaie uitloopers voorzien. De kern volgens de methode GIEMSA-ROMANOWSKY paarsrood, bij 24 uur kleuring met

haemaluin donker of lichtblauw, komt het fraaist voor den dag met ijzerhaematoxyline volgens HEIDENHAIN. Men vindt dan alle overgangen van kleine pyknotische tot bleeke, groote kernen; de laatste dragen vaak een donkerder gekleurd basophiel lichaampje. Een deel der bloedplaatjes heeft een kern, welke in fijne korrels uiteen begint te vallen of reeds uiteen gevallen is. Mitotische deelingen werden onder de tallooze thrombocyten nimmer gezien, daarentegen wel somtijds insnoeringen of verdubbeling van de celkern."

De *telling der roode en witte bloedlichaampjes* had plaats op de algemeen bekende wijze in de BÜRKER'sche telkamer, de *haemoglobine bepaling* geschiedde met het toestelletje van SAHLI.

HOOFDSTUK III.

De bloedplaatjes.

Waar de bloedplaatjes voor zoovele schrijvers een zoo groote plaats innemen bij de bestudeering der purpura en het ongetwijfeld van belang is na te gaan, of inderdaad een zoo groote waarde aan de bloedplaatjes moet worden toegekend als sommige doen, is het niet meer dan van zelf sprekend een hoofdstuk aan dit onderwerp te wijden. Het ligt niet in mijn bedoeling hier een volledig historisch overzicht te geven, vanaf het tijdstip van de ontdekking der bloedplaatjes tot heden, aangezien men in de dissertatie van LANGEMEIJER een zeer goed overzicht aantreft en ik hier dus slechts in herhaling zou vervallen. Maar wel wil ik hier laten volgen hetgeen voor mij van belang kan zijn bij de bespreking mijner verschillende purpuragevallen, waarbij ik tevens zal gebruik maken, van dat wat LANGEMEIJER op dit gebied gevonden heeft.

Achtereenvolgens wil ik hier behandelen de morphologie en de afstamming der bloedplaatjes, het ontstaan der thrombopenie. Hierop volgt een bespreking van de vraag of de irretractiliteit van den bloedkoek en de verlengde duur der nabloeding in verband staan met de thrombopenie en tenslotte, of de thrombopenie een rol speelt bij het ontstaan van bloedingen in een bepaalde groep van purpura en het ontstaan van bloedingen in *die* groep van purpuragevallen, waarbij geen thrombopenie aanwezig is.

A. *De morphologie der bloedplaatjes.*

LANGEMEIJER, die op verschillende wijze de bloedplaatjes fixeerde en bestudeerde, beschrijft ze als ronde of ovale, platte schijfjes,

vrij sterk wisselend in grootte, $^1/_4$ tot $^3/_4$ van de middellijn van normale roode bloedlichaampjes. Zij bevatten verscheidene, onregelmatig in het protoplasma verspreid liggende, korrels. In sommige bloedplaatjes liggen deze korrels tot een centraal hoopje vereenigd, zoodat een lichaam ontstaat, dat volgens hem geheel op een kern gelijkt. Kleurt men de preparaten volgens GIEMSA, dan ziet men de korrels donker roodviolet, het protoplasma is lichtrood of vaak geheel ontkleurd. Worden de bloedplaatjes gefixeerd volgens DEETJEN's methode, waarbij de fixatie een zeer snelle is, dan is de kern veel duidelijker te zien en nog niet in korrels uiteengevallen. Zijn de bloedplaatjes reeds in een degeneratie stadium, dan kleurt de kern zich niet zoo donker meer en is ook vaak in eenige donkergekleurde korrels uiteengevallen. De protoplasma uitloopers zijn dan plomper of dikwijls is de protoplasmazoom veel breeder en bleeker en zijn er meer vacuolen gevormd.

Is de degeneratie nog verder gegaan, dan vindt men meestal niets meer van een kern.

LANGEMEYER, hierbij tevens steunende op HAYEM, BIZZOZERO, DEETJEN, meent dus in tegenstelling met NAEGELI, HIRSCHFELD, GLANZMANN, ASCHOFF, WRIGHT, GULLAND en GOODALL, dat de bloedplaatjes wel degelijk een kern bezitten en men dus niet moet spreken van een opeenhooping van chromatinesubstantie.

De gronden, die hij aanvoert om deze stelling te verdedigen, berusten op persoonlijke indrukken, verkregen door preparaten, op verschillende wijzen te kleuren. Zelf moet hij erkennen, dat men een duidelijke kernstructuur (hetgeen natuurlijk moeilijk zal zijn bij dergelijke kleine lichaampjes) lang niet altijd ziet. Een kernmembraan is nooit gezien.

GLANZMANN zegt dat de neutrophiele korreling zóó fijn kan zijn, dat een kern wordt nagebootst. Hij meent dat het geheel niet uit chromatine bestaat, omdat de granulastof zich veel minder intensief kleurt dan het echte chromatine, zoodat onder bepaalde omstandigheden, b.v. als de kernen der leucocyten zich goed gekleurd hebben maar de granula niet, ook de granula der bloedplaatjes ongekleurd blijven.

NAEGELI meent dat de granula uit chromatophiele substantie bestaan.

Indien men kerndeeling kon aantoonen, dan zou deze strijdvraag onmogelijk anders dan ten gunste van LANGEMEYER's opvatting kunnen uitvallen. Waar hij zelf meent, dat hij eenmaal „iets", gelijkend op amitotische kerndeeling, heeft kunnen waarnemen, vind ik, dat er zeer weinig gronden zijn, om aan te nemen dat hij het bij het juiste eind heeft.

Naast de bloedplaatjes van normale grootte en structuur heeft men ze ook waargenomen met belangrijke afwijkingen van de norm daarvan. Die met afwijkingen in de grootte trokken allereerst de aandacht.

Bij sterk anaemische patienten (FONIO), bij patiënten met trombopenie (FRANK, GLANZMANN, KAZNELSON, STAHL), bij een patiënt met HANOT'sche levercirrhosis (BAUER), is het voorkomen van deze zeer groote bloedplaatjes beschreven. Ze kunnen een grootte bereiken, die eenige malen die van een rood bloedlichaampje overtreft.

DEGKWITZ beschouwt de zeer groote bloedplaatjes niet als speciaal karakteristiek voor enkele ziekten, maar als producten van een niet specifieke reactie van het bloedplaatjesapparaat op prikkels, die de reuzenbeenmergcellen treffen. Men moet ze opvatten als nog onrijpe jeugdvormen van de bloedplaatjes. Hij heeft n.l. waargenomen, dat het optreden van deze pathologische vormen van bloedplaatjes gepaard gaat met een plotselinge vermeerdering van het aantal. Is een zeer sterke verwoesting van plaatjes aanwezig, zoodat men in het periphere bloed slechts weinig plaatjes ziet, dan moet men de aanwezige pathologische vormen opvatten als toenemende regeneratie. Bij de obductie vindt men dan talrijke megacaryocyten in het beenmerg.

Pathologische bloedplaatjes met afwijking in de structuur zijn het eerst door GLANZMANN beschreven en wel speciaal bij de *hereditaire haemorrhagische thrombasthenie.* Hij beschrijft bloedplaatjes zonder granula of met slechts enkele. Zij maken den

indruk van sterk in verval te zijn. Het hyaloplasma is onregelmatig begrensd en heeft een blauwachtige kleur. De granula zijn door groote tusschenruimten gescheiden en zien er uit als de azuurgranula van de lymphocyten.

Gekleurd volgens PAPPENHEIM nemen zij een grijsroode kleur aan, zooals het plasma van de rijpe granulocyten. Juist de volkomen granula-vrije degeneratieve vormen hebben dikwijls de grootte van een rood bloedlichaampje. Zij doen dan denken aan de „Schatten" der roode bloedlichaampjes. Naast de granulolysis ziet men een pyknose der granula, door FRANK reeds opgemerkt bij de thrombopenie. Deze pyknose ziet men bij de thrombasthenie zeer dikwijls; de enkelvoudige granula versmelten met elkaar tot een compacten meest zeer intensief donkerviolet gekleurden vorm, welke het beste te vergelijken is met een pyknotische erythroblastenkern. Alles wijst op een vermeerderde afbraak en op een minderwaardigheid der bloedplaatjes. Bloedplaatjes met sterk basophiel protoplasma, zelfs een enkele maal met basophiele granula, zijn ook door GLANZMANN beschreven, evenals het voorkomen van granula-vrije, waarvan men alleen den rand duidelijk ziet en daarbinnen een kleurlooze schijf. Deze zijn op te vatten als jonge onrijpe elementen (slechts weinig basophiel, een eigenschap, die zij gemeen hebben met de jonge leucocyten en myeloblasten).

Dergelijke vormen zijn ook beschreven door STAHL bij typhus-abdominalls, m. WERLHOFII, secundaire thrombopenische purpura bij haemorrhagischen typhus en in het haemorrhagische stadium van de pernicieuse anaemie. Hij stelt voor deze onrijpe thrombocyten, *thromboblasten* te noemen. Dat de zeer groote bloedplaatjes niet alleen voorkomen in het bloed bij thrombopenie, was volgens BAUER reeds lang bekend. Hij zelf beschrijft ze in gevallen van thrombocytose, voorkomende bij constitutieanomalieën. Men kan ze dus niet als pathognomisch beschouwen voor enkele vormen van purpura.

Ik zelf heb herhaaldelijk dergelijke groote bloedplaatjes, behalve bij m. WERLHOFII, ook bij malaria, een enkele maal bij purpura HENOCHII en bovendien bij gezonde kinderen gezien.

Toch zijn ongetwijfeld deze *thromboblasten* de aandacht waard en zijn ze van belang bij de studie over de ontstaanswijze der bloedplaatjes. Ze zijn op te vatten als reactie op de vormingsplaatsen der bloedplaatjes.

Volgt uit het voorgaande, dat er nog al wat soorten van pathologische bloedplaatjes kunnen worden onderscheiden, er zijn onderzoekers, die daarin nog veel verder gaan.

ZELLER meent zelfs niet minder dan 50 soorten van bloedplaatjes te kunnen differentieeren, die hij alle kan indeelen bij 12 verschillende vormen, die zich weder in 2 hoofdgroepen laten onderbrengen. Voorloopig zal men een dergelijke, zoover doorgevoerde differentiatie onder eenige reserve dienen te aanvaarden. Zijn publicatie is nog van te jonge datum om er reeds nu een oordeel over te kunnen vellen. Dat er een zeker aantal vormen en soorten te onderscheiden is, is ongetwijfeld waar. Sommige soorten door hem beschreven zijn ook door mij waargenomen, b.v. de zeer groote bloedplaatjes met spitse of afgeronde uiteinden, die wel 3 maal zoo lang zijn als een rood bloedlichaampje.

Wil men de morphologie bestudeeren, dan leenen zich de preparaten, gekleurd volgens de gecombineerde kleuring daartoe het best. In de normale bloedplaatjes 2—3 μ. groot, ziet men dan duidelijk twee verschillende substantia, een periphere hyaloplasma laag, die roodachtig gekleurd is, en een inwendig deel, samengesteld uit granula, dat zich robijnrood kleurt.

Een enkele maal ziet men bovendien een fijn netwerk en soms ook, als men alleen volgens GIEMSA kleurt, ziet men 1—3 openingen te midden van de granula. Door sommigen worden deze als vacuolen beschouwd.

B. *De afstamming der bloedplaatjes.*

Ook hierover is een strijd ontbrand, die thans nog wel niet geheel beslecht, maar toch teruggebracht is tot enkele hoofdpunten.

In den loop der jaren zijn theorieën opgebouwd, waarin elk

vormelement van het bloed achtereenvolgens voor de moedercel van de bloedplaatjes werd aangezien. Zoo dachten sommigen zich de bloedplaatjes ontstaan uit de kernen der witte bloedlichaampjes, of dat ze deeltjes hiervan waren. Anderen zagen in de bloedplaatjes deeltjes van roode bloedlichaampjes.

SCHILLING meent, dat zij niets anders voorstellen dan de kern der roode bloedlichaampjes nadat die een physiologische metamorphose heeft ondergaan. Als op zichzelf staande elementen worden ze beschouwd door LANGEMEYER, die zich aansluit bij de opvattingen van HAYEM, BIZZOZERO en DEETJEN. Daarentegen zien WRIGHT, DOWNEY, ASCHOFF, NAEGELI, KAZNELSON, FRANK, GLANZMANN, STAHL, STANISLAUS KLEIN en SLAWIK, in de bloedplaatjes afstammelingen (afsnoeringsproducten) van de megacaryocyten in het beenmerg.

Wederom kan ik hier verwijzen naar de studie van LANGEMEYER, waaruit zeer duidelijk blijkt, dat van een afstamming van witte bloedlichaampjes geen sprake kan zijn, zoodat het vraagstuk wordt teruggebracht tot de vraag, of de bloedplaatjes zelfstandige elementen zijn, of gemetamorphoseerde kernen der roode bloedlichaampjes, dan wel of ze afstammen van de megacaryocyten. Vooral deze laatste opvatting vindt tegenwoordig ingang, terwijl die van HAYEM c.s., waarvoor LANGEMEYER nog een lans breekt, minder aanhangers telt. Immers zoolang men nog niet heeft kunnen aantoonen, dat de bloedplaatjes kernhoudende lichaampjes zijn, zal men weinig neiging hebben de bloedplaatjes als op zichzelf staande elementen te beschouwen. Daar de strijd dus voornamelijk gevoerd wordt tusschen de theorie van SCHILLING en die van WRIGHT, acht ik mij gerechtigd hierbij nog even stil te staan.

De afstammingstheorie van SCHILLING zegt, dat de bloedplaatjes niet in het normale bloed circuleeren, maar pas ontstaan bij beschadiging van de bloedbaan. Ze bevinden zich in den vorm van kleine kernen *in* of *aan* een meer of minder groot aantal, waarschijnlijk jonge, erythrocyten. Hieruit treden zij als compacte, scherp begrensde en kleurlooze schijfjes of lensjes. Zij zijn derhalve als een soort kunstproduct, ontstaan uit de vrij geworden kern van de roode bloedlichaampjes door invallen van de kern-

membraan en korrelige ontbinding van de inwendige structuur. Bij anaemische patiënten kon hij de mitose waarnemen van de zoogenaamde bloedplaatjeskernen. Deze mitosen moet men volgens hem opvatten als bewijs, dat de jongere plaatjeskernen nog in staat zijn zich te deelen en maken het zeer waarschijnlijk, dat de sprong tusschen normoblastenkern en plaatjeskern door mitosen aangevuld wordt. Uit de verhouding van het aantal erythrocyten en bloedplaatjes maakt hij op, dat $\pm 1/_{20}$ deel der erythrocyten dergelijke plaatjeskernen moet bezitten. Indien hij zeer voorzichtig te werk ging kon hij minstens het dubbele aantal uit een „dikken druppelpreparaat" berekenen.

De klinische beteekenis der bloedplaatjes is volgens hem slechts in samenhang met de erythropoëse te begrijpen, vermeerdering beteekent toegenomen erythrocytenvorming, vermindering: beschadiging van de erythropoëse.

De zeer groote bloedplaatjes hebben bij SCHILLING's techniek de grootte van een erythroblastenkern. Deze jonge pathologische erythrocyten kunnen een grootte hebben van 20 μ en dus zeer goed kernen van 4—16 μ grootte bevatten. Het beeld der bloedplaatjes komt dan goed overeen met het pathologisch erythrocytenbeeld. Mijns inziens wijst BRIEGER er terecht op, dat SCHILLING krachtens zijn onderzoekingen niet tot zijn conclusie gerechtigd was, omdat SCHILLING de bloedplaatjes daarbij niet waarnam in het normaal stroomende bloed, terwijl hij bovendien ook de leucocyten niet kon onderscheiden. Eerst bij stroomvertraging immers herkent men de leucocyten en bij nog sterkere vertraging, de bloedplaatjes. Een juisten indruk van de bloedplaatjes kan men derhalve op de manier van SCHILLING nooit krijgen, daar men de beweging slechts in twee afmetingen kan zien, waardoor dus ruim baan gelaten is voor subjectieve uitleggingen. De methode van SCHILLING is door BRIEGER nagevolgd. Hij kon daarbij slechts den indruk krijgen, dat de bloedplaatjes geen kernen van roode bloedlichaampjes waren, maar gedeeltelijk boven, onder of naast de roode bloedlichaampjes lagen. De waarnemingen van SCHILLING zijn te zeer van persoonlijken aard, hetgeen deze trouwens zelf toegeeft.

Een theorie, die vele aanknoopingspunten heeft met die van SCHILLING, is de nucleoïd-theorie van WINOGRADOW. In het bloed van een patiënt met pernicieuse anaemie zag laatstgenoemde onderzoeker dingen, die zich van de echte kernen van normo- of megaloblasten onderscheiden, door zich volgens GIEMSA purperrood te kleuren. Hij beschouwt ze als bloedplaatjes, die niet uitgetreden zijn, hetgeen hij meent te moeten toeschrijven aan de verhoogde osmotische resistentie der roode bloedlichaampjes. Zijn er weinig bloedplaatjes in het bloed aanwezig, dan moet dit verschijnsel volgens hem verklaard worden, doordat de verhoogde resistentie de bloedplaatjes het uittreden uit de roode bloedlichaampjes belet. Hieruit mag men dus de conclusie trekken, dat een thrombopenie ontstaat doordat de resistentie der erythrocyten verhoogd is. Van deze verhoogde resistentie is tot nog toe echter niet veel gebleken, wel zijn er enkele gevallen hiervan beschreven, maar daar tegenover staat een minstens even groot aantal met verminderde resistentie en een veel grooter aantal, waarbij de resistentie normaal is. De conclusie, waartoe WINOGRADOW komt, is dus niet gerechtvaardigd en bovendien houdt hij niet rekening met de voor de hand liggende mogelijkheid, dat de bloedplaatjes wel eerst gevormd, maar daarna spoedig vernietigd worden.

Veel aannemelijker is de afstammingstheorie van WRIGHT. De megacaryocyten zijn de eenigste cellen, die dezelfde granula bezitten als de bloedplaatjes. Bovendien is het gelukt, om in beenmergcoupes al de tusschenstadia aan te toonen. De ontwikkeling der karakterestieke granula van het megacaryocytencytoplasma is verbonden met degeneratieve veranderingen in de kern. Gedurende de degeneratie van de kern geeft deze materiaal af aan het cytoplasma en dit materiaal staat in verband met de ontwikkeling van de cytoplasmagranula. Deelen van het megacaryocytenprotoplasma laten los en vormen bloedplaatjes. De granula der bloedplaatjes komen direct van de megacaryocytenkern.

Na nauwkeurige onderzoekingen heeft DOWNEY deze theorie bevestigd.

Een enkele maal zijn deze megacaryocyten in het pheriphere

bloed waargenomen, ja zelfs is het KAZNELSON na geduldig zoeken gelukt, overtuigend het afsnoeren der bloedplaatjes waar te nemen. Ook mij is het gelukt, in een van de talrijke bloedpreparaten door mij nagezien, een dergelijke waarneming te doen en wel in het bloed van een patiënt met m. WERLHOFII.

Tegenstanders der WRIGHT'sche theorie wijzen er op, dat zij het aantal megacaryocyten in het beenmerg lang niet altijd parallel vinden met het aantal bloedplaatjes in het bloed en dat: *als* regeneratie optreedt van de megacaryocyten er veel te veel tijd verloopt voordat de bloedplaatjes in het bloed komen. Men kan dus volgens hen, het talrijk en snel optreden der bloedplaatjes in het bloed, zooals men kan waar nemen o.a. na miltexstirpatie, met bovengenoemde theorie niet verklaren.

Vermindering der bloedplaatjes en vermeerdering der megacaryocyten is echter volgens KAZNELSON's opvatting gemakkelijk te verklaren door de zoogenaamde thrombocytolysis.

SLAWIK zag in het bloed van 3 praemature kinderen megacaryocyten. Mag men hier niet een parallel trekken tusschen het voorkomen van andere onrijpe celvormen en de megacaryocyten? Ongetwijfeld ligt een dergelijke gedachtengang voor de hand.

GLANZMANN meent, dat de ongegranuleerde pathologische bloedplaatjes afstammen van de voorstadia der megacaryocyten, die óók ongegranuleerd zijn.

Ook door ROSENTHAL zijn nieuwe onderzoekingen gedaan over de afstamming. Hij verwerpt SCHILLING's theorie en komt tot de overtuiging, dat er betrekkingen bestaan tusschen de bloedplaatjes en het leucopoëtisch systeem.

Mej. Dr. M. A. VAN HERWERDEN heeft kort geleden, een mededeeling gedaan over culturen van beenmerg in bloedplasma buiten het organisme.

Haar bedoeling was het lot van de kern der normoblasten na te gaan en tevens de functie der mega(lo)caryocyten en den oorsprong der bloedplaatjes te bestudeeren. Wat ten slotte het lot der kernen is durft zij niet met zekerheid te zeggen. Zij denkt aan de mogelijkheid, dat de volkomen gave kernen der normoblasten jonge roode bloedlichaampjes worden.

Afsplitsing van bloedplaatjes uit de mega(lo)caryocyten heeft ze niet kunnen waarnemen. Misschien is dit toe te schrijven aan hetgeen zij bovendien kon vaststellen, n.l. dat deze cellen minder tegen een verblijf in vitro bestand zijn dan de overige elementen. Wel doen de preparaten denken, zoo zegt zij, aan een geheel andere herkomst der bloedplaatjes, namelijk door afsplitsing en gedeeltelijk uiteenvallen van cellen, die ongeveer de grootte hebben van multinucleaire leucocyten, doch zich wat den aard en snelheid der beweging en het gebrek aan korrels in het celplasma betreft, tijdens het leven van deze onderscheiden. Dat deze cellen uit multinucleaire leucocyten ontstaan, acht ze niet uitgesloten.

Voor zoover mij bekend, staat hare waarneming voorloopig alleen. In alle geval kan men haar niet opvatten als steun voor SCHILLING's theorie en zal men dus de megacaryocyten, misschien andere zeer groote cellen, als de moedercellen van de bloedplaatjes moeten beschouwen.

C. *Hoe moet men zich het ontstaan der thrombopenie denken?*

Gaat men na welke redenen er zijn, waardoor een vermindering optreedt van bloedelementen bij bepaalde ziekten, dan blijkt dat b.v. bij anaemie de vormingsplaatsen van de roode bloedlichaampjes onvoldoende functioneeren, soms door aandoening van het beenmerg zelf, soms door toxische invloeden op het beenmerg, soms ook doordat de roode bloedlichaampjes wel gevormd worden maar spoedig te gronde gaan.

Er bestaat een zekere overeenkomst tusschen de thrombopenie en de leucopenie in zooverre, dat de leucopenie bij de aplastischeen bij de pernicieuse anaemie naar alle waarschijnlijkheid ook wel zal berusten op een minder productie vermogen van het beenmerg; in het midden latende, welke de oorzaak voor deze verminderde productie wel kan zijn.

Beschouwt men nu de bloedplaatjes, als afstammelingen van beenmergcellen, dan kan men zich ook bij de thrombopenie voorstellen òf een abnormaal sterk te gronde gaan der bloedplaatjes òf een verminderde productie.

Het zijn voornamelijk de opvattingen van KAZNELSON en FRANK-GLANZMANN, die scherp tegenover elkander staan. KAZNELSON aanvaardt, evenals ELISABETH BENECKE, de eerste veronderstelling. Hij denkt zich een abnormaal vermeerderde thrombocytolysis, niet in de bloedbaan maar in de milt. De milttumor, die hij waarnam bij enkele gevallen van m. WERLHOFII, stelt hij op één lijn met die bij haemolytische anaemie. De tumor der milt moet volgens hem worden opgevat, als bewijs van vermeerderder functie van dit orgaanweefsel en wel in dien geest, dat de bloedplaatjes, daar ter plaatse in meer dan normale hoeveelheid, verwoest worden, m.a.w. er bestaat een vermeerderde thrombocytolysis van de milt. KAZNELSON stelt daarom voor te spreken van *splenogene thrombocytolytische purpura.*

Uit de, mijns inziens vrij magere resultaten, die hij verkreeg bij patiënten met thrombopenie, waarbij uit therapeutisch oogpunt de milt werd weggenomen, maakt hij op, dat de milt toch niet het eenigste ziek makend orgaan kan zijn. De andere onderdeelen van het reticulo-endotheliaal apparaat zullen immers ook in dezelfde richting werkzaam zijn. Wel bleek hem, dat hoe grooter de milttumor was, dus hoe grooter aandeel de milt had in het proces, des te grooter het succes was van de splenectomie. Hoe sterker de vernietigende werking gelocaliseerd is in de milt, des te grooter is de milttumor, des te grooter succes ziet men van de miltexstirpatie, n.l. een sterke toename van het aantal bloedplaatjes.

De verschijnselen, die hij waarnam na de splenectomie steunen hem in zijn opvattingen. Het aantal bloedplaatjes vermeerderde in twee dagen van enkele honderdtallen tot 600.000 per m.M.^{3}. Deze snelle toename kan hij zich evenals MINKOWSKI, niet voorstellen, indien men de theorie van FRANK c.s. aanvaardt. Immers uit de onderzoekingen van DUKE is gebleken, dat de moedercellen van de bloedplaatjes bij een normaal dier niet minder dan 5 dagen noodig hebben om weder op normaal aantal te komen, nadat eerst door herhaalde aderlating en reïnjectie van het gedefibrineerde bloed het aantal zeer sterk gedaald was.

MINKOWSKI denkt ook nog aan de mogelijkheid, dat de milt

misschien invloed uitoefent op de verdeeling van de bloedplaatjes in het organisme.

KAZNELSON meent, dat de vorming van de bloedplaatjes bij thrombopenie niet primair beschadigd, ja zelfs eerder verhoogd is. Het directe bewijs kan hij hiervoor evenwel niet leveren, daar slechts zelden mededeelingen over den toestand van het beenmerg gedaan zijn bij secties van purpura-patiënten met thrombopenie.

In één geval van TREMBUR vertoonden de cellen van het beenmerg een normale verhouding.

Nog een andere hypothese kan hier worden aangevoerd om de gunstige gevolgen van de miltexstirpatie te verklaren.

KLEMPERER, HIRSCHFELD (ook FRANK) hebben n.l. de veronderstelling geopperd, dat de milt een *hormon* zou afscheiden, dat remmend zou werken op de erythropoëse. Als gevolg van de verwijdering van de milt zou een prikkeling van het beenmerg optreden [1]). Het beenmerg, dat tevoren niet in staat was bloedplaatjes te vormen, zou door miltexstirpatie weder tot betere functie worden gebracht.

FRANK vindt het feit, dat wel degelijk megacaryocyten gevonden worden in het beenmerg bij thrombopenie, geen bewijs tegen een verminderde functie, daar niet het optreden van megacaryocyten, doch uitsluitend de *vorming* van de bloedplaatjes gestoord is. Deze stoornis heeft haar ontstaan te danken aan de pathologische physiologische remmende werking van de milt uitgaande. Dezelfde werking oefent de milt uit op de andere moedercellen in het beenmerg, maar vóór alles op de megacaryocyten.

Ook deze veronderstelling wordt door KAZNELSON onjuist geacht en wel om de volgende redenen: 1e omdat na splenectomie bij pernicieuse anaemie de verhoogde bloeddestructie het eerst tot staan komt en 2e geen teekenen van hyperplasie in het beenmerg aan te toonen zijn bij menschen zonder milt.

---

[1]) Hiertegenover staat de opvatting van EPPINGER, die juist een splenogene beenmergprikkeling meent te moeten aannemen.

GLANZMANN denkt zich, inplaats van een hormon, een eventueel vergif, uitgaande van de milt, dat de functie de megacaryocyten remt.

Bij *typhus abdominalis* vindt men, zoowel volgens KAZNELSON als FRANK, ook een thrombopenie.

FRANK stelt voor te spreken van *hypoleukia splenica* waarmede hij te kennen wil geven, dat de milt een pathologische functie heeft gekregen, die remmend werkt op de functie van het beenmerg.

Van een vermindering der moedercellen blijkt evenwel niets, zegt KAZNELSON, integendeel men vindt zelfs megacaryocytenembolieën in de long (ASCHOFF). Ook bij typhus ziet men talrijke bloedplaatjes in de pulpacellen, dus ook hier een thrombocytolysis. Hoogstens wil hij gelooven aan een insufficiëntie van het beenmerg, omdat ondanks de vermeerderde productie van bloedplaatjes, het aantal niet op de normale hoogte kan blijven.

Naast den invloed van een toxine, schijnt het HERZ toe, dat de thrombopenie ook nog afhankelijk is van andere omstandigheden, zooals de graad der infectie, de dispositie van het individu. Misschien betreft het wel een overgevoeligheid van het beenmerg in dergelijke gevallen.

STEINER meent de splenogenelysis slechts te mogen aannemen voor den chronisch intermitteerenden vorm van de m. WERLHOFII.

Thrombopenie is ook waargenomen bij scorbuut (BIERICH). Deze oppert de mogelijkheid, dat er dan een gecompliceerde aandoening van het beenmerg aanwezig is, die ontstaat als gevolg van den scorbuut, zoodat de thrombopenie dan niet als oorzaak der bloedingen moet opgevat worden.

CHARLOTTE EHRENBERG verwerpt het idee om in de thrombocytolytische functie van de milt, de hoofdoorzaak te zoeken voor het ontstaan der thrombopenie. Hiermede stemt GORKE in, althans wat betreft de aplastische anaemie. Hij legt het zwaartepunt van deze ziekte in het beenmerg zelf.

Pathologisch-anatomisch was er aan een geexstirpeerde milt niets van een thrombocytolytische werking te bespeuren, integendeel,

terwijl de bloedplaatjes in het bloed ontbraken, vond hij een atrophische milt. Dezelfde schadelijke invloed, die voor de panmyelophthisis verantwoordelijk is, kan ook een rol spelen bij het tot stand komen van de miltatrophie. De laesie van het beenmerg, milt, lever en van het geheele reticulo-endotheliale systeem kan men zich zeer goed ontstaan denken als zijnde veroorzaakt door denzelfden schadelijken invloed. De zoogenaamde hormonale remmende werking van de milt, acht hij nog onbewezen. Hoogstens kan onder sommige omstandigheden het op het beenmerg inwerkend vergif, in de milt gevormd worden.

De oorzaak van de thrombopenie te zoeken in een *primaire* beenmergaandoening acht NAEGELI niet juist. Hij is van meening, dat er wel degelijk een intoxicatie aanwezig is van het beenmerg en dat deze ook wel steeds zal kunnen worden vastgesteld, indien men de lichaamstemperatuur slechts geregeld controleert. STEPHAN beschouwt de thrombopenie als de zwaartste graad van de aandoening van het endotheliale stofwisselingsapparaat.

D. *Thrombopenie, verlengde duur der nabloeding en ontbrekende retractie van den bloedkoek.*

Drie minuten wordt algemeen aangenomen als maximale duur der nabloeding. Was het reeds aan onderzoekers uit de vorige eeuw gebleken, dat lijders aan haemophilie een enorm verlengden duur der nabloeding hebben, evenals de tegenwoordige, zochten zij de oorzaak hiervan in een abnormale samenstelling van het bloed en wel speciaal in de chemische samenstelling. Het ligt niet op mijn weg hier de verschillende factoren te bespreken, die achtereenvolgens als de oorzaak van dit euvel werden aangezien. Laat het genoeg zijn hier mede te deelen, dat bijna elk chemisch bestanddeel min of meer langeren tijd is gehouden voor den schuldige.

Wanneer ik de purpura voor een oogenblik verdeel in 2 groote groepen: de thrombopenische en de athrombopenische, dan vindt men bij een zeer groot aantal schrijvers: HAYEM, DUKE, FRANK, KAZNELSON, GLANZMANN, MINKOWSKI, ROEDER, enz. den

verlengden duur der nabloeding, bij de eerste groep voorkomende, in verband gebracht met de thrombopenie.

Is de retractie van den bloedkoek een functie der bloedplaatjes? Indien men wil trachten deze vraag te beantwoorden, dan kan men haar in verband met mijn studie ook anders inkleeden, nl. aldus: gaat ontbrekende retractie van den bloedkoek samen met de thrombopenie en gaat daarentegen de retractie steeds gepaard met een normaal aantal bloedplaatjes, althans met een aantal boven een bepaald minimum?

Vrijwel algemeen wordt door bovengenoemde groep onderzoekers deze vraag bevestigend beantwoord. De redeneering, die men volgt om den verlengden duur der nabloeding en de ontbrekende retractie voor rekening van de thrombopenie te brengen luidt als volgt:

Zoodra de bloedplaatjes in aanraking komen met den wondrand, worden ze kleverig en vertoonen ze neiging tot samenbakken. Tengevolge van deze kleverigheid hechten zij zich vast aan den wondrand en vormen zoo, een voorloopig nog onvoldoend obstakel. Steeds nieuwe bloedplaatjes worden door den bloedstroom aangevoerd en steeds nieuwe plakken vast aan de reeds vastgehechte, zoodat geleidelijk de wond volledig door een obstureerenden thrombus wordt afgesloten. De andere bloedelementen nemen onderwijl ook hier aan deel. Elk bloedplaatje vormt op zich zelf een centrum, vanwaar uit naar alle kanten fibrinedraden uitstralen. Zoodoende ontstaat een al dichter wordend netwerk. De bloedplaatjes schrompelen en trekken daardoor aan de fibrinedraden. Als gevolg hiervan wordt het serum, dat in den bloedkoek zit, uitgeperst en de wond afgesloten. Ontbreken nu de bloedplaatjes geheel, of zijn er slechts weinig aanwezig, dan ontbreken de essentiëele onderdeelen voor de thrombusvorming en bestaat het gevaar voor nabloeding. Tegen deze rol, die de bloedplaatjes zouden spelen bij de retractie, wordt door anderen aangevoerd, dat er gevallen zijn, waarbij het aantal normaal of zelfs boven den norm is en men toch geen retractie ziet.

Dergelijke vondsten zijn voornamelijk gedaan bij zware infectieziekten en wel in het bijzonder bij de pneumonie. Ook konden OPITZ en MATZDORFF zelfs bij volkomen gezonde kinderen hetzelfde vaststellen. GLANZMANN nam hetzelfde verschijnsel waar bij streptococcen sepsis. Hoe is dit verschijnsel te verklaren? Er kunnen b.v. andere factoren in het spel zijn als: verhoogde bloedsdruk en vermindering van het fibrinogeengehalte (GLANZMANN). Bovendien vond WIPPLE [1]) bij chloroformvergiftiging een verlengden duur der nabloeding bij normaal aantal bloedplaatjes, door een sterke vermindering van het fibrinogeengehalte.

HAYEM opperde reeds de mogelijkheid, dat de bloedplaatjes in dergelijke omstandigheden een nog onbekende en nog niet verklaarde verandering hebben ondergaan.

Behalve bij bovengenoemd geval vond GLANZMANN bij de hereditaire haemorrhagische thrombasthenie een normaal aantal bloedplaatjes, doch ontbrekende retractie. Langs experimenteelen weg, door isoleering en analyse van de verschillende factoren, heeft hij getracht dit verschijnsel te verklaren. Hij meent het te moeten toeschrijven aan de pathologische bloedplaatjes, die hij hierbij waarnam, waarvan de functie gestoord of vernietigd is.

Het resultaat van diens onderzoek is ten deele een bevestiging van de theorie, dat retractie van den bloedkoek een functie is der bloedplaatjes.

Moeten wij groote waarde toekennen aan GLANZMANN's proeven? Naar mijn meening, moeten wij, naast de appreciatie, welke wij voor zijn pogen hebben om meer klaarheid te brengen in de pathogenese, enz. der purpura, zijn resultaten slechts onder reserve aanvaarden. Moeilijk is het voor mij te ontkomen aan een zeker gevoel van terughoudendheid, als ik lees, welke de bewerkingen zijn, die de bloedplaatjes ondergaan. Dat deze terughoudendheid niet geheel ongegrond is blijkt wel uit de mededeeling van GLANZMANN zelf, dat hij b.v. bij controlebloed, dat dezelfde bewerkingen

---

[1]) Geciteerd door GLANZMANN.

heeft ondergaan, vertraagde retractie vindt. Hij meent dit te moeten toeschrijven aan het niet te voorkomen verlies van een aantal bloedplaatjes en geringe beschadiging van deze. Bij zijn proeven gaat hij zoo ruw om met deze teere elementen, dat ik moeilijk kan veronderstellen, dat wij hier van een „geringe" beschadiging kunnen spreken, het woord „grove" lijkt mij meer op zijn plaats. Men kan nu eenmaal niet met elementen, die een dergelijke uitgebreide bewerking hebben ondergaan, die dusdanig uit hun milieu zijn weggenomen, proeven doen in een reageerbuis en daaruit de conclusie trekken, dat zij in eigen milieu dezelfde functie zullen hebben. Dat het sceptisch staan tegenover dergelijke experimenten niet geheel ongegrond is, blijkt uit de publicatie van OPITZ en FREI. Ook zij controleerden de functie der bloedplaatjes op de wijze, zooals GLANZMANN die aangeeft, maar achten eenige reserve omtrent de door hen verkregen resultaten eveneens gewenscht en wel om de volgende redenen: 1e. dat men niet quantitatief werkt en 2e. dat men zeker eenigen invloed mag verwachten van het wasschen en centrifugeeren. Deze invloed kan niet steeds dezelfde zijn en als gevolg daarvan moet men verschillende resultaten verwachten.

Toch meent GLANZMANN steunende op de onderzoekingen van SACERDOTI, LE SOURD en PAGNIEZ, dat de retractiliteit *niet zonder meer* gebonden is aan de aanwezigheid van levende bloedplaatjes en meent dat de afscheiding van serum en de retractiliteit berusten op een ferment, dat hij *retractozym* noemt. Verder spreekt hij het vermoeden uit, dat ook bij andere diathesen fermentanomalieën een rol spelen. In de gevallen waarbij men een normaal aantal bloedplaatjes heeft en weinig of geen retractie, zou men dus moeten aannemen een dys- of aretractozymie. Bevestiging over de aanwezigheid van een dergelijk ferment is tot nog toe evenwel uitgebleven, zoodat men het voorloopig zal moeten beschouwen als een persoonlijke opvatting, waarvan de waarde thans nog niet te bepalen is.

Een minder belangrijke rol, bij het tot stilstand komen der bloeding, kent STEPHAN toe aan de bloedplaatjes. Volgens hem ligt de hoofdzaak der spontane bloedstelping in geheel andere

factoren, dan tot dusver naar voren zijn gebracht. Hij plaatst in het middelpunt niet de bloedplaatjes maar de algemeene endotheelcelbeschadiging. In de allereerste plaats wordt, volgens hem, het verloop van de capillaire bloedstelping bepaald door de resistentie van het capillaire buisje en ten tweede door den toestand, waarin zoowel morphologisch als functioneel, de endotheelcellen zich bevinden. De capillairwand moet zich voldoende kunnen retraheeren en de stolling een normaal verloop hebben, hetgeen voor het tot staan komen van de capillaire bloeding van veel grooter belang is dan de aanwezigheid van de bloedplaatjes. Passief is deze retractie afhankelijk van het omgevende bindweefsel, actief van den biologischen toestand van het endotheelcomplex. In werkelijkheid wil men met het retractievermogen of resistentie van het vaatsysteem, niets anders zeggen dan een met het normale overeenkomende stevigheid van de endotheliale capillairverbinding. Iedere stoornis in het endotheliale celleven veroorzaakt een verhoogde verbreekbaarheid van den vaatwand door beschadiging van de celstructuur.

De normale tonus der capillairen staat onder invloed van het reticulaire celsysteem of anders uitgedrukt een normale functioneering van de milt (althans van zijn reticulaire componenten) is noodzakelijk voor de dichtheid van het capillairsysteem.

Heeft men een dysfunctie van de milt dan krijgt men secundair een stoornis in den endotheeltonus en als gevolg daarvan een stoornis in het tot stilstand komen van capillaire bloedingen. Klinisch wordt dit weergegeven door het optreden van een positief endotheelsymptoom en verlengden duur der nabloeding.

Resumeerende komt STEPHAN tot de conclusie, dat voor het spontaan tot staan komen van een capillaire bloeding twee factoren den doorslag geven: het ongestoorde verloop van de stolling en het retractievermogen van de capillairen. Als voorwaarde voor een normale bloedstolling in vivo, stelt hij een voldoende concentratie van stollingsferment en van activator (endothelialen activator).

Ik wil nu eens nagaan of er ook eenige regelen vast te stellen

zijn betreffende de verhouding tusschen de retractie, duur der nabloeding en het aantal bloedplaatjes per mM^3. bloed.

Als de retractie werkelijk *uitsluitend* een functie is der bloedplaatjes, dan mag men toch verwachten, dat in de gevallen, waarbij de concentratie per mM^3. het grootst is, de retractie normaal zal verloopen, de duur der nabloeding ook normaal zal zijn.

Voordat ik de resultaten van eigen onderzoek vermeld, zal ik eerst eenige cijfers, door anderen gevonden, mededeelen.

SCHIFF en MÁTYÁS bepaalden bij de serumziekte de retractie en den duur der nabloeding.

Bij de aanwezigheid van 843.300 bloedplaatjes per mM^3. was na 35 min. de retractie volledig.
" " " " 93.990 " " " " " 41 " " " "
" " " " 52.860 " " " " " 40 " " " "
" " " " 562.500 " " " " " 20 " " " "
" " " " 324.900 " " " " " 25 " " " "
" " " " 327.900 " " " " " 40 " " " "
" " " " 395.600 " " " " " 20 " " " "

Alle cijfers vallen binnen het normale, wat den retractietijd betreft. Bij de sterkste thrombocytosis ziet men niet de snelste retractie.

Voor den duur der nabloeding vonden zij bij eenzelfde patiënt op 3 verschillende tijdstippen:

bij 698.700 bloedplaatjes als duur der nabloeding 1 min. 10 sec.
" 279.100 " " " " " 1 " 10 "
" 303.400 " " " " " 30 sec.

In een 2e geval bij 2 onderzoekingen (bij dezelfde patiënt):

bij 843.300 bloedplaatjes als duur der nabloeding 40 sec.
" 134.400 " " " " " 30 "

Hiertegenover staat een 3e geval met:

52.860 bloedplaatjes en als duur der nabloeding 2 min. 20 sec.
327.400 " " " " " 50 sec.

waarbij dus wel eenige verhouding tusschen duur der nabloeding en aantal bloedplaatjes.

Twee gevallen van HERZOG geven een zeer eigenaardige verhouding. Het eerste betrof een sterk anaemisch meisje met milttumor en secundaire purpura. Het aantal bloedplaatjes be-

droeg 80.000, de duur der nabloeding $28^1/_2$ min. Bij het tweede, door hem genoemd idiopathische m. WERLHOFII, bedroeg het aantal bloedplaatjes 300.000 en de duur der nabloeding 22 min.

Bij het patiëntje van TANCRÉ met z.g. essentiëele thrombopenie werden gevonden: 4000—5000 bloedplaatjes, een duur der nabloeding van 7 min. en bovendien verhoogde viscositeit (polycythaemie).

GORKE zag bij een zwaar geval van m. WERLHOFII, ontstaan na salvarsaaninjecties, een niet verlengden nabloedingsduur maar wel onvoldoende retractie van den bloedkoek.

MINKOWSKI geeft de volgende cijfers bij een thrombopenie:

Aantal 29.000, geen retractie, duur der nabloeding 19 min.
„ 38.000, duur der nabloeding 24 min.
„ 25.000 „ „ „ 15 „

Bij m. WERLHOFII zag KIRCH bij een aantal van 14.000 een nabloeding, die slechts 2.7 min. duurde. In een ander geval telde hij 100.000 bloedplaatjes, bedroeg de duur der nabloeding 9 min. en perste de bloedkoek géén serum uit.

PFAUNDLER en VON SEHT vonden bij hunne patiëntjes, dat bij een aantal van 54.000, 15.000, 66.000, 9.100 het wondje lang bloedde.

Bij 83.300 bloedplaatjes stond de bloeding na $2^1/_2$ min. en werd zoo goed als geen serum uitgeperst.
Bij 7.300 bloedplaatjes stond de bloeding na 11 min.
„ 18.000 „ „ „ „ „ 8 „
„ 54.000 „ „ „ „ „ 31 „
en trad spaarzaam serum uit.

GLANZMANN geeft de volgende resultaten:

aantal	*duur*	*retractie*
23.856	10 min.	ontbreekt.
12.825	± 15 min.	„
2.550	zeer lang	„
2.410	„ „	„
FRANK:		
2—4	7 min.	„
120.000	?	tamelijk snel.

KAZNELSON geeft een groote tabel van zijn bloedonderzoekingen. Vat ik zijn uitkomsten samen dan blijkt, dat hij bij 13.400 bloedplaatjes nog een vrij behoorlijke retractie zag, zelfs eenmaal bij 6.600. Bij 11.000, 9.000 zag hij nog retractie, bij nog lager aantal (3400 en 4000) minimale of geen retractie.

SCHIPPERS vond bij 39.000 bloedplaatjes een vrij goede retractie in een geval van sepsis.

CHARLOTTE EHRENBERG kon aan de hand van haar waarnemingen, een eenvoudige samenhang tusschen den duur der nabloeding en het aantal bloedplaatjes niet vaststellen.

Ik wil deze opsomming staken uit vrees anders langdradig te worden, er is slechts een greep gedaan uit een gering aantal publicaties, voldoende evenwel om een inzicht te geven in de verschillende verhoudingen. Tevens heb ik met eenige zorg en zonder vooringenomenheid de schrijvers gekozen, waarmede ik wil zeggen, dat zoowel voor hen, die een groote waarde hechten aan dit deel van het bloedonderzoek bij purpura, als voor hen, die een mindere belangrijkheid hieraan toekennen, een plaatsje is ingeruimd.

Laat ik thans overgaan de door mij verkregen uitkomsten mede te deelen:

Patiënt	Datum	Aantal bloedplaatjes	Duur der nabloeding	Retractie
I	17-9-'19	16.467	31 min.	ontbrekend.
	3-10-'19	137.802	1 min. 40 sec.	normaal.
	14-10-'19	141.665	5 min.	„
	22-10-'19	274.660	2 min. 30 sec.	„
II	20-9-'19	72.375	5 min. 30 sec.	ontbrekend.
	8-10-'19	15.945	5 min. 30 sec.	„
	16-10-'19	53.590	3 min.	normaal.
	23-10-'19	132.165	5 min.	gering.
	25-10-'19	126.555	5 min.	normaal.
	4-11-'19	57.680	4 min.	„
	9-12-'19	63.050	3 min.	ontbrekend.
	23-12-'21	0	30 sec.	„

Patiënt	Datum	Aantal bloedplaatjes	Duur der nabloeding	Retractie
III	12-12-'19	bijna geheel ontbrekend	42 min.	ontbrekend.
	16-12-'19	bijna geheel ontbrekend	30 min.	„
	19-12-'19	8.325	45 min.	„
	20-12-'19	afwezig	50 min.	„
	22-12-'19	„	bloedt na $1^1/_2$ uur nog	zeer gering.
	27-12-'19	zoo goed als geheel afwezig	1 uur	ontbrekend.
	3-1-'20	zoo goed als geheel afwezig	27 min.	een weinig meer retractie dan op 22-12-'19.
	9-1-'20	1.857	32 min.	na 12 uur langs een zijde retractie; $^1/_2$ cM³. serum uit $1^1/_2$ cM³. bloed.
	12-1-'20	7.845	12 min.	na 15 min. retractie, na $4^1/_2$ uur bijna volledig.
	16-1-'20	129.165	7 min. 30 sec.	na 6 uur nog geen volledige retractie, het bovenste deel laat rondom los, het onderste niet.
	21-1-'20	139.910	3 min.	volledig; 1 cM³. geeft $^1/_2$ cM³. serum.
	29-1-'20	168.969	15 min.	volledig; 1 cM³. geeft $^1/_2$ cM³. serum.
	31-2-'20	247.225	2 min.	volledig.
IV	17-2-'20	5.115	5 min.	gering na 24 uur; 0.4 cM³. serum uit 1.5 cM³. bloed.
	19-2-'20	enkele	5 min.	volledig; 0.2 cM³. serum uit 1.5 cM³. bloed.
V	21-2-'20	349.902	1 min. 30 sec.	volledig; 1.9 cM³. bloed geeft 0.8 cM³. serum.
	24-2-'20	539.980	1 min.	volledig; 0.9 cM³. bloed geeft 0.5 cM³. serum.
	28-2-'20	388.575	1 min.	volledig; 1.3 cM³. bloed geeft 0.6 cM³. serum.

Patiënt	Datum	Aantal bloedplaatjes	Duur der nabloeding	Retractie
	6-3-'20	380.250	1 min.	volledig; 1.3 cM³. bloed geeft 0.7 cM³. serum.
	17-3-'20	301.600	1 min.	volledig; 0.6 cM³. bloed geeft 0.35 cM³. serum.
VI	20-2-'20	33.364	8 min. 30 sec.	volledig.
	23-4-'20	47.675	3 min.	volledig; 0.9 cM³. bloed geeft 0.5 cM³. serum.
	11-6-'20	100.280	3 min.	volledig; 0.8 cM³. bloed geeft 0.4 cM³. serum.
VII	16-3-'20	238.650	2 min. 30 sec.	volledig; 1.4 cM³. bloed geeft 0.8 cM³. serum.
VIII	Jan. '19	enkele	19 min.	?
	April '20	8.509	6 min.	volledig; 0.8 cM³. bloed geeft 0.3 cM³. serum.
	8-12-'20	64.670	1 min. 30 sec.	gering.
IX	24-4-'20	10.160	6 min.	volledig; 0.6 cM³. bloed geeft 0.4 cM³. serum.
X	8-5-'20	2.580	5 min.	volledig; 0.7 cM³. bloed geeft 0.3 cM³. serum.
	22-5-'20	enkele	2 min. 30 sec.	volledig.
	2-6-'20	10.976	5 min.	ontbrekend.
	5-6-'20	7.256	3 min. 30 sec.	volledig.
	12-6-'20	3.720	3 min.	gering.
	23-7-'20	enkele	4 min. 30 sec.	ontbrekend.
XI	11-5-'20	403.030	2 min.	volledig; 0.6 cM³. bloed geeft 0.3 cM³. serum.
XIII	27-5-'20	15.820	19 min.	volledig; 0.5 cM³. bloed geeft 0.25 cM³. serum.
	4-6-'20	6.600	20 min.	?
	9-6-'20	9.124	20 min.	?
	24-7-'20	8.960	20 min.	?

Patiënt	Datum	Aantal bloedplaatjes	Duur der nabloeding	Retractie
XIV	14-6-'20	4.080	2 min. 30 sec.	volledig.
	20-7-'20	20.805	7 min.	gering.
	24-8-'20	?	4 min.	volledig.
XV	7-7-'20	63.920	4 min.	ontbrekend.
XVI	2-8-'20	bijna geheel ontbrekend	3 min. 30 sec.	gering; 0.8 cM³ bloed geeft 0.25 cM³. serum.
	6-8-'20	afwezig	30 sec.!!	?
XVII	15-9-'20	123.110	30 sec.	volledig.
	22-9-'20	171.840	3 min.	„
	4-10-'20	enkele	11 min.	ontbrekend.
	14-10-'20	4.010	20 min.	gering.
	20-10-'20	enkele	4 min. 30 sec.	„
XIX	29-9-'20	bijna geheel ontbrekend	20 min.	ontbrekend.
	6-10-'20	462.840	3 min. 30 sec.	volledig.
	14-10-'20	431.900	30 sec.	volledig 0.8 cM³. bloed geeft 0.4 cM³. serum.
XX	27-1-'21	62.000	3 min.	?
	9-2-'21	101.000	23 min.	volledig.
	16-2-'21	172.000	3 min.	„
XXI	27-1-'21	slechts enkele	10 min.	gering.
	14-2-'21	306.900	3 min.	volledig.
XXII	18-2-'21	1.428.700	3 min.	volledig.
	18-3-'21	825.000	3 min.	„
XXIII	19-2-'21	544.320	3 min.	volledig.
	24-2-'21	977.880	4 min.	volledig; 0.8 cM³. bloed geeft 0.4 cM³. serum.
	7-4-'21	1.299.550	2 min.	volledig.
XXIV	12-3-'21	299.980	3 min.	„

Als ik de resultaten van het bloedonderzoek, zoowel die van mij, als van anderen beschouw, kan ik moeilijk de stelling verdedigen, dat thrombopenie, verlengde duur der nabloeding en vertraagde retractie met elkander parallel gaan. De uitkomsten door mij verkregen, geven vaak nog sterker verschillen dan die van anderen en misschien zal de vraag rijzen: zijn de resultaten van VAN DER ZANDE wel geheel betrouwbaar, omdat de verschillen met anderen zoo groot zijn? Ik kan tot geruststelling mede deelen, dat ik met groote nauwkeurigheid te werk ben gegaan (wat betreft het tellen der bloedplaatjes beslist met *grootere* nauwkeurigheid dan de anderen).

Wanneer ik zie, dat HERZOG bij een aantal van 300.000 bloedplaatjes een duur der nabloeding vindt van 22 min. dat PFAUNDLER en VON SEHT bij 54.000 nog een duur der nabloeding van 31 min. vinden, terwijl SCHIFF en MÁTYÁS bij 52.860, 2 min. 20 sec. vinden, dat KAZNELSON nog wel degelijk retractie ziet bij zeer ernstige thrombopeniëen, dan zijn mijn uitkomsten in den meest uitgebreiden zin een bevestiging van de uitzonderingen door anderen gevonden, maar tevens een geduchte vingerwijzing, dat niet al te groote waarde moet gehecht worden aan het bloedonderzoek bij purpura-patiënten.

Indien men mijn tabellen vergelijkt met de bijbehoorende ziektegeschiedenissen, dan zal opvallen, dat bij een *acuut* ontstane thrombopenie (die tenslotte overgaat in een stadium zonder symptomen, waarbij ook de trombopenie verdwenen is) de regel meestal wel opgaat, al staat men soms nog wel eens voor verrassingen. Bij de andere patiëntjes met chronische thrombopenie ziet men evenwel de meest uiteenloopende verhoudingen.

De eind-conclusie waartoe ik kom is, dat de retractie en de verlengde duur der nabloeding niet uitsluitend worden bepaald door het aantal bloedplaatjes. Er zijn wel degelijk andere factoren in het spel, die naast de bloedplaatjes hun invloed doen gelden. Misschien zal blijken, dat GLANZMANN gelijk heeft, dat werkelijk hier fermentwerking in het spel is, maar wellicht zal de herkomst van dit ferment en de werkingswijze heel wat samengestelder zijn dan hij zich voorstelt. Pathologische vormen of pathologisch

samengestelde bloedplaatjes heb ik wel waargenomen, zooals straks blijken zal uit de ziektegeschiedenissen, maar nooit in een zoo sterken graad, dat daardoor de ontbrekende retractie te verklaren is.

E. *Speelt de thrombopenie een rol bij het ontstaan van de bloedingen bij een bepaalde groep van purpura?*

Nadat het verschijnsel der thrombopenie, door zoo vele schrijvers parallel is gevonden met het optreden van bloedingen zijn het feitelijk DUKE en FRANK geweest, die een aantal gevallen systematisch onderzochten en bepaalden, bij welke graad van thrombopenie men voortdurend bloedingen mag verwachten. Groote waarde hechten zij blijkbaar ook aan de stuwingsproef, omdat daaruit de aanwezigheid van een latente neiging tot het optreden van bloedingen, zou blijken. Vrijwel met elkander overeenstemmend vonden zij de volgende cijfers.

Is het aantal bloedplaatjes 300.000—75.000 dan vindt men zelfs na stuwing geen macroscopisch waarneembare bloedingen. Bij de aanwezigheid van 75.000—30.000 kunnen zij ontbreken. Is het aantal 30.000—20.000 dan treden kleine petechiale bloedingen op; onder de 20.000 daarentegen ziet men regelmatig een groot petechiaalexantheem (zelfs zeer groote ronde of streepvormige bloedingen), terwijl ook spontaan bloedingen kunnen optreden.

Bedraagt hun aantal nog minder dan 10.000, dan is de aanwezigheid van zware purpura regel.

Uit de mededeeling, die FRANK doet betreffende een bepaalden vorm van purpura, die hij *continue purpura* noemt, blijkt welk een groote waarde hij hecht aan het stuwingsexperiment. Hij vindt n.l. bij dezen vorm een voortdurende neiging tot het optreden van bloedingen, die men te voorschijn kan roepen door stuwing, terwijl spontane bloedingen ontbreken.

Mijns inziens begeeft hij zich hier op gevaarlijk terrein. Dit stuwingsphenomeen kan men immers herhaaldelijk positief vinden bij patiënten, lijdende aan andere ziekten. Zoo zag ik het bij

kinderen met tuberculose en malaria, zonder dat er van thrombopenie sprake was [1]).

GLANZMANN, KLINGER, MORAWITZ, waarschuwen er eveneens voor om de waarde ervan niet te overschatten.

Hoe moet men het ontstaan der huidbloedingen verklaren? FRANK vindt dit zeer gemakkelijk en redeneert als volgt: Het stuwingsexperiment toont, dat bij voldoende stroomvertraging in het gebied der kleine venae en capillairen in de gevallen van constitutioneele purpura roode bloedlichaampjes zeer gemakkelijk de bloedbaan verlaten. Dientengevolge treft men de spontane bloedvlekken zoo spoedig aan op de onderste ledematen. Stroomvertragingen komen ook zeker voor in het bereik van de huid. Bij vele menschen is deze slecht gevoed, speciaal bij inwerking van koude. Maar ook zonder deze, bij abnormale prikkelingsverhoudingen van de vaatzenuwen, zooals misschien de purpura patiënten bezitten, komt het tot verslapping van de capillairen en de wanden der kleine venae, waarin het bloed zeer langzaam stroomt. Microscopisch ziet men een muur van bloedplaatjes langs den bloedvatwand, waardoor hoogstens hier en daar een rood bloedlichaampje kan ontsnappen, door van een vaatopening gebruik te maken.

Wat geschiedt er nu als de bloedplaatjes ontbreken? De roode bloedlichaampjes kunnen dan uittreden daar de muur van bloedplaatjes afwezig is en dus geen beletsel kan vormen. Er ontstaan dientengevolge bloedinkjes. Door samenvloeien van talrijke kleinere, vormen zich grootere d. z. g. ecchymosen en vibices. De grootere bloeduitstortingen kan men zich ook ontstaan denken door verscheuring van een aantal kleine vaatjes bij stompe traumata.

FRANK ziet dus in het gebrek aan bloedplaatjes het wezen der essentiëele thrombopenie en de daarbij behoorende haemorrhagische diathese.

Ik heb onder D medegedeeld, dat men inderdaad wel eenigen invloed mag verwachten van de thrombopenie op de bloeding

---

[1]) STEPHAN nam hetzelfde waar bij patiënten met griep en rachitis tarda.

uit een open bloedvat. Maar waarom komen de bloedingen tot stand daar, waar zij niet door traumata te voorschijn geroepen worden? Uitgaande van het standpunt, dat deze spontane bloedingen in de huid vaak optreden in een gebied van langzamen bloedstroom, welke bloedstroomvertraging men zich kan denken als te zijn veroorzaakt door vasomotorische invloeden, wil FRANK zijn standpunt verdedigen. Hij wijst verder op de resultaten van het stuwingsexperiment en op het feit, dat men dikwijls het allereerst en het talrijkst de bloedingen ziet optreden op de onderbeenen. Reeds eerder is door mij aangevoerd, dat het niet juist is op het stuwingsexperiment te steunen, vooral niet als men de essentiëele verschijnselen van een ziekte wil verklaren door hierop voort te bouwen.

Er zijn in de theorie van FRANK enkele zwakke punten. In de eerste plaats kent hij de thrombopenie de grootste waarde toe voor het ontstaan van bloedingen, dus zuiver een mechanische opvatting, maar daarnaast steunt hij op abnormale prikkelingsverhoudingen, nerveuse invloeden.

De tweede zwakke plek is, dat herhaaldelijk thrombopeniëen gevonden worden zonder, dat er van bloedingen sprake is. Hoe wil hij dit verklaren? Ontbreken hierbij soms de nerveuse invloeden? Indien FRANK *dat* veronderstelt, dan is hij absoluut niet gerechtigd het ontbreken van bloedplaatjes als de hoofdoorzaak op te vatten.

Dat dergelijke toestanden: uitgesproken thrombopenie gepaard gaande met het ontbreken van bloedingen zich voordoen, kan hij niet ontkennen na de publicaties van DENEKE, KATSCH, ROSEMANN, STEPHAN, DÖLLKEN, CHARLOTTE EHRENBERG en KLINGER.

Ik kan hier aan toe voegen hetgeen door mij gevonden is bij de door mij onderzochte patiëntjes met uitgesproken thrombopenie (zie Hoofdstuk IV) ook hier dus lang niet altijd een parallel gaan van thrombopenie met bloedingen, maar bovendien ziet men in de gevallen van m. WERLHOFII, dat ook het optreden van bloedingen niet altijd parallel gaat met thrombopenie. Zij, die de theorie van FRANK niet kunnen aanvaarden, meenen dus aan een anderen factor een plaats te moeten inruimen en wel aan de ge-

steldheid van den bloedvatwand, (ROSEMANN, KLINGER, MORAWITZ, KATSCH, SCHULTZ, BIERICH, KIRCH, BITTORF. LANGE, NOCKE, STEPP, STEPHAN, BRUINING, STAHL, SCHEFFER).

Sommigen brengen nog een anderen factor naar voren, zooals b.v. CHARLOTTE EHRENBERG: den invloed van de klieren met interne secretie, BAUER: een constitutioneelen factor.

PEUTZ en HERZ zijn ook de meening toegedaan dat behalve de thrombopenie nog andere invloeden in het spel zijn.

KAZNELSON vond in het bloed bij thrombocytolytische purpura (doch niet constant) talrijke endotheelcellen, hetgeen eveneens wijst in de richting van een vaatwand beschadiging.

Wanneer ik hieraan toevoeg de door mij waargenomen gevallen, dan blijkt dat in vele gevallen tijdens de aanwezigheid van een excessieve thrombopenie bloedingen optraden. Hiertegenover moet ik er echter op wijzen, dat ook in gevallen, waarbij het aantal bloedplaatjes ver boven de critische waarde was, ik bloedingen zag optreden of omgekeerd bij een zeer sterke thrombopenie geen bloedingen te voorschijn zag komen.

De sterkst sprekende voorbeelden laat ik thans volgen:

Patiënt	Datum	Aantal bloedplaatjes	Bloedingen
II	20-9-'19	72.375	petechiale bloedingen.
	9-12-'19	63.050	bloedingen.
	23-12-'21	ontbreken	geen bloedingen.
III	9-1-'20	1.868	geen nieuwe bloedingen.
	12-1-'20	5.999	„ „ „
	16-1-'20	129.165	„ „ „
XIII	27-5-'20	15.820	bloedingen.
	4-6-'20	6.600	geen nieuwe bloedingen.
	9-6-'20	9.124	„ „ „
	24-7-'20	8.960	enkele nieuwe bloedingen.
XIV	1-6-'20	17.130	haematoom na een trauma.
	14-6-'20	4.080	geen nieuwe bloedingen.
	20-7-'20	20.805	„ „ „

Patiënt	Datum	Aantal bloedplaatjes	Bloedingen
XV	29-6-'20	14.942	geen bloedingen.
XVII	4-10-'20	bijna geheel ontbrekend	geen bloedingen.
	6-10-'20	bijna geheel ontbrekend	wèl bloedingen.
	14-10-'20	4.010	darmbloeding.

Indien werkelijk de afwezigheid of de buitengewoon sterke vermindering der bloedplaatjes van essentieel belang is voor het ontstaan der bloedingen, zeker had ik dan in verschillende van bovengenoemde gevallen, purpura in den meest uitgebreiden vorm moeten zien. Waarom zag ik in de bedoelde gevallen geen purpuraeruptie? Mijns inziens alleen omdat de theorie van FRANK niet juist is. Zonder vaatbeschadiging of misschien voorzichtiger uitgedrukt zonder een invloed, die den vaatwand doorlaatbaar maakt, acht ik het tot stand komen van bloedingen onmogelijk. Maar hoe dan het feit te verklaren, dat toch meestal een samengaan van een sterken graad van thrombopenie en bloedingen, wordt waargenomen? Ik meen hier te moeten veronderstellen een nog onbekenden factor, die zijn invloed doet gelden gelijktijdig èn op het bloedplaatjesapparaat (of op de bloedplaatjes in het periphere bloed) én op den vaatwand. Deze factor zal den eenen keer sterk, een anderen keer in wat minder sterke mate invloed uitoefenen op het bloedplaatjesapparaat, hetgeen den onderzoeker blijkt uit het aantal bloedplaatjes. Is de invloed groot op de bloedplaatjes doch nihil of zeer gering op den vaatwand, dan openbaart dit zich in het ontbreken van bloedingen bij thrombopenie.

Is het niet opvallend, dat bij mijn patiëntje XVII, waarbij op 4-10-'20 een uitgesproken thrombopenie aanwezig is, eerst twee dagen later bloedingen optreden? Pas ik hierop toe den hierboven medegedeelden vermoedelijken gang van zaken, dan kan ik mij zeer goed voorstellen, dat op 4-10-'20 de invloed merk-

baar was op de bloedplaatjes, maar op 6-10-'20 pas voldoende op den vaatwand.

Wanneer ik verder bedenk, dat de bloedplaatjes en de bloedvaten afstammelingen zijn van hetzelfde kiemblad, dan is het geen eutopie, wanneer ik durf te veronderstellen dat zij gevoelig zijn voor eenzelfden schadelijken factor.

Stel ik mij het vraagstuk eens uit een quantitatief oogpunt voor n.l. hoeveel bloedplaatjes zullen er noodig zijn om de roode bloedlichaampjes het uittreden te beletten. Bij een patiënt, waarbij de verhouding van het aantal bloedplaatjes en roode bloedlichaampjes een normale is, is het moeilijk een voldoend aantal bloedplaatjes aan te nemen, waardoor de roode bloedlichaampjes worden tegen gehouden, ook zelfs dan, als men toegeeft dat het aantal bloedplaatjes bij stroomverlangzaming kan toenemen.

Geenszins ligt het in mijn bedoeling aan de bloedplaatjes in het geheel geen rol toe te kennen. Ik stel mij de functie der bloedplaatjes als volgt voor: ontstaat in den vaatwand een openingetje dan zal het bloed gelegenheid tot uittreden hebben. Zijn de bloedplaatjes aanwezig dan zal geen *zichtbare* bloeding optreden, omdat zij onmiddellijk een kleinen thrombus vormen. Ontstaan tegelijktijdig op zeer veel plaatsen openingen, dan zijn de bloedplaatjes niet in staat geheel afdoende bloedexstravaseering te voorkomen: kleine zichtbare bloedingen zijn het gevolg.

Zijn de bloedplaatjes afwezig of bestaat er een sterke thrombopenie dan zullen groote bloedingen ontstaan, daar geen bloedplaatjes aanwezig zijn om het doorlekkende bloed te organiseeren en de bloedingen te beperken. Deze grootere bloedingen ziet men bij den m. WERLHOFII, de kleinere bij de athrombopenische purpura. Een sterke thrombopenie kan volgens GLANZMANN ook voorkomen in die gevallen, die men noemt *purpura fulminans,* zoodat secundair een bloedbeeld ontstaat veel gelijkende op dat bij den m. WERLHOFII m.a.w. groote bloedingen treden op. Treedt geen thrombopenie op dan blijven de bloedingen zeer beperkt in grootte.

Dus ook GLANZMANN erkent zijdelings, dat de *grootte* der

bloedingen bepaald wordt door de al of niet aanwezigheid van bloedplaatjes.

Het antwoord op de vraag bij den aanvang gesteld moet dus luiden:

„Een rol speelt de thrombopenie niet, wel heeft zij invloed op de grootte der bloeding. Zonder vaatwandlaesie is het ontstaan van bloedingen niet mogelijk."

F. Tot nog toe was in dit hoofdstuk alleen sprake van dien vorm van purpura, dien men m. WERLHOFII noemt. Eenstemmiger is het oordeel *over de wijze van ontstaan van de bloedingen bij de andere vormen van purpura.* Een thrombopenie ontbreekt hierbij meestal.

Vrijwel algemeen wordt hier een *vasculaire* genese gedacht, al verschilt men nog wel van opinie hoe deze tot stand komt.

GAUCHER opperde het denkbeeld van een bestaande dispositie. Volgens GORDON en FAISANS moet een belangrijke rol toegekend worden aan het zenuwstelsel.

In hoofdstuk I heb ik reeds uiteengezet hoe GLANZMANN zich bij deze vormen van purpura het ontstaan der bloedingen denkt en kan ik dus volstaan met daarnaar te verwijzen. Alleen wil ik er nog eens op wijzen dat hij een vaatverandering noodzakelijk acht, ontstaan door stoornis in de bloedvatinnervatie.

Een infectie wordt door vele schrijvers als het aetiologisch moment beschouwd.

KREBS heeft getracht een *„monas haemorrhagicus"* te vinden. Diverse coccen en bacillen heeft men achtereenvolgens beschouwd als het agens.

Hiertegenover staan de waarnemingen van APERT, die bacteriologisch negatieve uitkomsten kreeg.

Ik deelde reeds mede, dat GIROUX iederen vorm van purpura secundair vindt aan een infectie. Tijdens het leven gelukt het meestal niet om aan te toonen welke infectie de schuldige is; pas bij de obductie ontdekt men haar.

LENOBLE (geciteerd door SCHULTZ) spreekt van erythémes infectieux hemorrhagiques à forme purpurique.

Door sommige schrijvers o.a. LÖFFLER en WOLFER wordt de darm als „porte d'entrée" beschouwd voor de infectie. Voor deze opvatting zou pleiten het feit, dat herhaaldelijk deze vormen van purpura aanvangen met braken of diarrhee.

Het is LANGSTEIN alleen mogelijk de gemeenschappelijke symptomen te verklaren door een vaatbeschadiging te veronderstellen. Met CATTANEO gevoelt hij er veel voor alle purpuravormen te beschouwen als niet in wezen verschillend, maar als gevolg van éénzelfde nog onbekende oorzaak.

Vat ik de opvattingen van het grootste aantal der onderzoekers samen, dan denken zij zich een toxische inwerking op den vaatwand. Voor alles dus aan een vasculaire genese.

HOOFDSTUK IV.

Eigen gevallen [1]).

Wanneer ik thans er toe overga, om de ziektegeschiedenissen van de door mij persoonlijk waargenomen patiëntjes met purpura, mede te deelen, doe ik dit in nauwe aansluiting met het vorige hoofdstuk. Ik heb daarin uiteengezet het standpunt, dat ik meen te moeten innemen, om het ontstaan der bloedingen bij de purpura te kunnen verklaren.

Naast de purpuragevallen lijkt het mij gewenscht ook enkele andere niet-purpura gevallen in dit hoofdstuk op te nemen, waarbij sommige symptomen overeenkomen met die bij purpura en een vergelijking met de purpuragevallen, leerzaam kan zijn. Ik heb de ziektegeschiedenissen gegeven in de volgorde ongeveer waarin de patiëntjes door mij zijn waargenomen. De patiëntjes zullen ook in den vervolge worden aangeduid met het romeinsche cijfer, dat vermeld staat bij de desbetreffende ziektegeschiedenis.

I. H. R. jongetje, 1 jaar oud. Opgenomen op 16-9-'19 in de kinderkliniek B. G. afd. Prof. DE BRUIN.

Anamnese. Patiëntje heeft nog nooit bloedingen gehad. Op 14-9-'19 zag de moeder, dat het kind roode plekjes had op zijn lichaam, toen zij het 's morgens uit zijn bedje nam. Den avond tevoren had zij niets bijzonders aan hem kunnen waarnemen. Den volgenden dag waren de plekjes tot groote bont en blauwe vlekken geworden en bloedde de jongen uit zijn mondje. De ontlasting was zwart van kleur. Tot op den dag van ziek worden, was het ventje tierig geweest, alleen was het *verkouden.* Den

---

[1]) Met uitzondering van eenige gevallen van hereditaire haemorrhagische thrombasthenie, waarvoor ik naar het laatste hoofdstuk verwijs.

laatsten tijd werd de jongen wel magerder (waarschijnlijk veroorzaakt door te lang voortgezette borstvoeding). Twee maanden geleden is hij van een paar treedjes gevallen en had toen geen bloedingen gekregen. Hij is het 5e kind. Andere 4 zijn gezond, hebben nooit bloedingen gehad. Geboorte verliep normaal, niet asphyctisch. Voeding: borst, flesch en groenten. Vader en moeder zijn gezond. De moeder heeft vroeger als kind veel last van neusbloedingen gehad. Geen miskramen. Van de verdere familie-anamnese is weinig bekend. De moeder weet zeker, dat er geen bloeders[1]) of bloedsters in de familie zijn of geweest zijn.

Status praesens. Het kind zit vol huidbloedingen, zeer wisselend in grootte (niet symmetrisch verdeeld) over het geheele lichaam. De kleinste bloedingen zijn speldeknop-groot, de grootste hebben de grootte van een rijksdaalder. Zij zijn zoowel in de cutis als in de subcutis gelocaliseerd. Diepere bloedingen zijn niet aanwezig. Ook op het mondslijmvlies zijn bloedinkjes v.n.l. petechiale. Aan den slijmvlieskant van de bovenlip een ulcus. Het tandvleesch is een weinig gezwollen. Vrij goede algemeene voedingstoestand, algemeen welbevinden, coryza. Fontanel ter grootte van een dubbeltje, iets ingevallen. Rachitis; geen anaemische slijmvliezen. Klierzwellingen: submandibulair, achter de M. sternocleido-mastoideus en axillair.

Aan hart en longen zijn geen afwijkingen; lever duidelijk palpabel; milt even palpabel. Geen oedemen; geen temperatuursverhooging.

Urine: eiwit en suiker afwezig, in het sediment geen bijzonderheden, Aceton +.

Faeces: bloed +. PIRQUET: —.

In den fundus oculi: geen bloedingen.

17-9-'19. Het kind heeft 's nachts voortdurend uit den mond gebloed.

Bloedonderzoek[2]**:**

R.bl. = 4.170.000; W.bl. = 6.593; Bloedpl. = 16.467; hgb. = 70 %.

Leucocytenformule: N. = 29.5 %; E. = 6 %; Mestc. = 0 %; L. = 56 %; Monoc. = 8.5 %.

Nabloeding = 31 min.; Stoll. = normaal; Retractie: zoo goed als geheel ontbrekend De bloedplaatjes vertoonen geen afwijkingen, ook niet in het fixatie preparaat volgens Mej. Dr. VAN HERWERDEN.

---

[1]) Waar in het vervolg in dit proefschrift het woord „bloeder" wordt gebruikt, wordt daarmede niet uitsluitend bedoeld een patiënt met haemophilie, doch iedere patiënt, die lijdende is aan bloedingen, onverschillig welke haemorrhagische diathese hiervan de oorzaak is.

[2]) De gebruikte afkortingen hebben de volgende beteekenis: R.bl. = aantal roode bloedlichaampjes; W.bl. = aantal witte bloedlichaampjes; Bloedpl. = aantal bloedplaatjes; hgb. = haemoglobine-gehalte; Nabloeding = duur der nabloeding; Stoll. = stollingstijd; Retractie = retractie van den bloedkoek; N. = neutrophiele leucocyten; E. = eosinophiele leucocyten; Mestc. = mestcellen; L. = lymphocyten; Monoc. = Monocyten.

24-9-'19. R.bl. = 3.910.000; Bloedpl. = 11.165.

26-9-'19. De meeste bloedingen zijn verdwenen, behalve twee ecchymosen op het voorhoofd. Subcutane injectie van 5 cM^3. 10 % Nacl-oplossing met $Cacl_2$ (volgens voorschrift van EBSTEIN).

29-9-'19. Enkele nieuwe erwtgroote bloedingen in het aangezicht. Buik opgezet en gespannen. Even boven de injectieplaats (rechter dijbeen) is een infiltraat ontstaan; temp.: 39.7° C.

3-10-'19. Er is op de plaats der injectie een abces ontstaan.

Bloedonderzoek: R.bl. = 3.725.000; W.bl. = 5.969; Bloedpl. = 137.802; hgb. = 67 %.

Leucocytenformule: N. = 45.5 %; E. = 9 %; Mestc. = 0.5 %; L. = 42 %; Monoc. = 3 %.

Nabloeding = 1 min. 40 sec.; Stoll. = normaal; Retractie: verloopt geheel normaal, na 15 min. zet zich reeds serum af.

Talrijke groote bloedplaatjes (ter grootte van een rood bloedlichaampje), ook duidelijk waar te nemen in het fixatiepreparaat. Geen nieuwe bloedingen.

14-10-'19. Het abces is genezen, sinds eenige dagen geen koorts meer. Geen nieuwe bloedingen. De oude bloedingen zijn bijna geheel verbleekt.

Bloedonderzoek:

R. bl. = 4.885.000; W.bl. = 11.625; Bloedpl. = 141.655; hgb. = 81 %.

Leucocytenformule: N. = 16 %; E. = 2 %; Mestc. = 0 %; L. = 76 %; Monoc. = 6 %.

Nabloeding = 5 min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal.

15-10-'19. Bloedpl. = 73.275.

Leucocytenformule: N. = 26.5 %; E = 1 %; Mestc. = 0 %; L. = 64 %; Monoc. = 8.5 %.

17-10-'19. Geen nieuwe bloedingen. 22-10-'19. Geen nieuwe bloedingen.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 4.430.000; W.bl. = 9.156; Bloedpl. = 274.660; hgb. = 85 %.

Leucocytenformule: N. = 41 %; E. = 1 %; Mestc. = 0.5 %; L. = 52.5 %; Monoc. = 5 %.

Nabloeding = $2\frac{1}{2}$ min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal.

Urine: geen afwijkingen. Faeces: bloed —.

Temperatuur: behalve tijdens de aanwezigheid van het abces, steeds normaal.

23-10-'19. Totaal genezen ontslagen.

Korte samenvatting. Men heeft hier te doen met een geval van acuten m. WERLHOFII, waarschijnlijk tengevolge van een lichten neuscatarrh.

II. G. E. S. jongen, 12 jaar oud.

Anamnese. Patiëntje heeft vanaf zijn derde jaar veel last van neusbloe-

dingen en heeft vaak blauwe vlekken, volgens de moeder ook zonder dat hij zich stoot. Herhaaldelijk gebeurt het, dat hij 's morgens wakker wordt en zijn heele kussen vol met bloed zit. De allereerste bloedingen traden op bij volkomen welbevinden. Af en toe heeft hij een dikken (zuchtigen) voet of hand. Over de kleur der urine of faeces kan de moeder geen mededeeling doen. Bloedingen van het mondslijmvlies ontbreken. Het kind voelt zich altijd goed, af en toe heeft het tijden van slecht eten, ook ziet het nu en dan paarsachtig over zijn geheele lichaam. Géén buikklachten.

Op 1-jarigen leeftijd: rooden hond en waterpokken. Toen hij 3 jaar oud was, had hij mazelen en kinkhoest. Geboorte: à terme en spontaan, niet asphyctisch. Voeding: borst en flesch.

De vader heeft waarschijnlijk een hart- en longafwijking, bloedt dikwijls uit den neus. Grootvader van vaderszijde: potator, gestorven aan een hartziekte. Grootmoeder van vaderszijde is gezond. Een oom van den vader is doodgebloed na het trekken van een kies. De moeder is een gezonde vrouw, grootvader van moederszijde gestorven aan een maagziekte, grootmoeder sukkelt met den buik.

20-9-'19. *Status praesens* (op polikliniek van Prof. DE BRUIN): enkele petechiale huidbloedinkjes aan den hals en een blauwachtig groene rijksdaalder-groote vlek op het linker onderbeen.

Op 8-10-'19 wordt patiëntje opgenomen in de kinderkliniek afd. B. G. Prof. DE BRUIN.

Status praesens: Pat. maakt absoluut niet den indruk van ziek te zijn. Goede algemeene voedingstoestand. Geen anaemische slijmvliezen. Geen bloedinkjes op het mondslijmvlies. Klierzwellingen: Submandibulair, beiderzijds axillair, cubitaal en inguinaal. Aan hart en longen zijn geen afwijkingen. Geen afwijkingen in abdomen. Lever en milt niet voelbaar.

Urine: eiwit en suiker afwezig, aceton —. In het sediment geen afwijkingen.

Op den rug van den linkervoet een ecchymose, evenzoo een 3-tal op het linker onderbeen, één op den linker handrug, één op den linker onderarm.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 5.315.000; W.bl. = 5.426; hgb. = 99 %; Bloedpl. = 15.945; Nabloeding = 5½ min.; Stoll. = normaal; Retractie = ontbrekend.

Leucocytenformule: N. = 28 %; E. = 13.3 %; Mestc. = 0 %; L. = 55.2 %; Monoc. = 3.3 %. Enkele bloedplaatjes zijn wat grooter dan de normale, hetgeen ook waar te nemen is in het fixatie preparaat.

11-10-'19. Subcutane injectie van hypertonische zoutoplossing 5 cM^3. [1]). Intraveneuse injectie mislukt. Het kind vindt de injectie zéér pijnlijk.

13-10-'19. Injectie plaats zeer gevoelig, daar ter plaatse is een haematoom ontstaan. Injectie subcutaan herhaald.

---

[1]) De ingespoten oplossing was van dezelfde samenstelling als bij pat. I. Deze opmerking geldt ook voor de andere ziektegeschiedenissen.

15-10-'19. Derde subcutane injectie. Na de tweede injectie is geen haematoom ontstaan.

16-10-'19. Geen haematoom na de 3e injectie.

Bloedonderzoek: R.bl. = 4.660.000; W.bl. = 14.031; hgb. = 85 %; Bloedpl. = 53.390; Nabloeding = 3 min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal.

Leucocytenformule: N. = 53 %; E. = 10.5 %; Mestc. = 1.5 %; L. = 31 %; Monoc. = 3.5 %; Myelocyten = 0.5 %. Talrijke zeer groote bloedplaatjes.

Stuwingsphenomeen +.

17-10-'19. Injectie als boven.

20-10-'19. Na de laatste injectie is een haematoom ontstaan.

R.bl. = 4.210.000; W.bl. = 8.968; hgb. = 90 %; Bloedpl. = 71.570; Nabloeding = 4 min.; Stoll. = normaal; Retractie = *bijna geheel ontbrekend.*

21-10-'19. Injectie als boven.

22-10-'19. „ „ „

23-10-'19. Klaagt over pijn in het rechterbeen, waarin de laatste maal geïnjicieerd is, plaatselijke roodheid, voelt warm aan. Temp. 36.9 C°.

Bloedonderzoek: R.bl. = 4.005.000; W.bl. = 9.625; Bloedpl. = 132.165; hgb. = 82 %; Nabloeding = 5 min.; Stoll. = normaal; Retractie = vertraagd, na 4 uur volledig.

Bepaling osmotische resistentie der roode bloedlichaampjes: minimale resistentie bij 0.42 %, maximale resistentie bij 34 % Nacl.

Leucocytenformule: N. = 60 %; E. = 8 %; Mestc = 1.5 %; L. = 26.5 %; Monoc. = 3.5 %; eosinophiele myelocyten = 0.05 %.

24-10-'19. Injectie als boven.

Bloedonderzoek: R.bl. = 3.35.000; W.bl. = 8.250; hgb. = 82 %; Bloedpl. = 126.555; Nabloeding = 3 min.; Stoll. = normaal; Retractie = volkomen na 25 minuten.

Leucocytenformule: N. = 62.5 %; E. = 6 %; Mestc. = 1 %; L. = 22.5 % Monoc. = 7.5 %; eosinophiele myelocyten = 0.5 %.

25-10-'19. Patiëntje heeft geen nieuwe bloedingen gekregen tijdens het verblijf in de kliniek.

In de urine is nooit eenige afwijking gevonden.

Stuwingsphenomeen +. Ontslagen.

2-11-'19. Patiëntje heeft thuis een neusbloeding gehad, die een half uur aanhield, voorafgegaan door hoofdpijn. Enkele nieuwe ecchymosen.

4-11-'19. **Bloedonderzoek:**

R.bl. = 4.120.000; W.bl. = 6.437; hgb. = 90 %; Bloedpl. = 57.680; Nabloeding = 4 min.; Stoll. = normaal; Retractie = gedeeltelijk.

Leucocytenformule: N. = 57.7 %; E. = 4.5 %; Mestc. = 0.75 %; L. = 31.2 %; Monoc. = 5.4 %; Myeloblasten = 0.25 %.

Een enkel bloedplaatje, dat zeer groot van vorm is.

9-12-'19. Heden ochtend weer talrijke bloedingen gekregen (verschillende ecchymosen). Op de borst een groot aantal petechiale bloedingen.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 4.850.000; W.bl. = 7.093; hgb. = 80 %; Bloedpl. = 63.050; Nabloeding = 3 min.; Stoll. = normaal; Retractie = ontbrekend.

Leucocytenformule: N. = 58.8 %; E. = 6.2 %; Mestc. = 0.8 %; L. = 28.8 %; Monoc. = 5.4 %.

23-12-'21. De moeder deelt mij mede, dat de jongen het laatste jaar uitstekend is. Nooit heeft hij last van neusbloedingen, ook groote huidbloedingen heeft zij niet meer gezien. Een enkele maal heeft de jongen een petechie in den hals.

Bij onderzoek blijkt inderdaad, dat de jongen geen bloedingen meer heeft. De jongen is thans geheel ontwikkeld. Met eenige spanning wordt de uitslag van het bloedonderzoek tegemoet gezien.

Bloedonderzoek:

R. bl. = 4.660.000; W. bl. = 4.500; hgb. = 80 %; Bloedpl. = *ontbrekend!*; Nabloeding = ½ min.; Stoll. = normaal; Retractie = ontbrekend.

Leucocytenformule: N. = 45 %; E. = 4.5 %; Mestc. = 0.75 %; L. = 44 %; Monoc. = 5.75 %.

Korte samenvatting. Men heeft hier een patiëntje met chronischen intermitteerenden m. WERLHOFII, verloopende met oedemen. (Hoewel deze laatsten niet door mij persoonlijk zijn waargenomen, beantwoord de beschrijving, die de moeder er mij van gaf, volkomen aan het beeld van oedeem). Een aetiologisch moment is niet met zekerheid vast te stellen [1]). In het bloedbeeld treden af en toe onrijpe vormen op en wel speciaal dan, wanneer het aantal bloedplaatjes is toegenomen. Temperatuursverhooging ontbreekt. Zeer merkwaardig is het ontbreken van de bloedplaatjes op 23-12-'21, terwijl ook huid- en slijmvliesbloedingen ontbreken. De anamnese leert bovendien, dat er meer bloeders in de familie voorkomen.

III. J. S. (jongentje), 1 jaar oud, komt op 12-12-'19 onder behandeling op de polikliniek van Prof. DE BRUIN.

Anamnese. De moeder vertelt, dat het kind de laatste dagen verkouden is en hoest. 't Was erg lastig. wilde niet eten.

Heden morgen vond de moeder het kind bedekt met blauwe vlekjes en bloedend uit het neusje. Nog nooit was het kind ziek geweest. Het is het jongste kind van de zes. Eén kind is gestorven aan kinkhoest, één aan pneumonie, één aan de longetjes, één aan een onbekende oorzaak. Van

---

[1]) Misschien moet hier verband gezocht worden met de in hetzelfde jaar doorgemaakte mazelen en kinkhoest.

bloeders of bloedsters in de familie had de moeder nog nooit gehoord. De grootmoeder van vaderszijde is gestorven aan een beroerte.

Patiëntje is spontaan, à terme geboren, was niet asphyctisch en is aan de borst grootgebracht.

Status praesens, goed gevoed rachitisch kind. In den nek talrijke bloedingen, ter grootte van een halven cent en van een speldeknop, evenzoo op de armpjes, vooral op het linker; op de beentjes zoowel op strek- als buigzijde, ook hier is de uitbreiding op het linker het sterkst. Op het buikje zijn slechts enkele bloedingen aanwezig. Het kind bloedt uit beide neusgaten.

Op het slijmvlies van het verhemelte, van de tong en van de lippen: talrijke petechiale bloedingen. Een bloedinkje ter grootte van een halven cent op het slijmvlies van de onderlip.

Conjunctivale bloedingen ontbreken. Nergens is de uitbreiding der bloedingen symmetrisch.

Geen afwijkingen aan hart of longen. Milt en lever zijn niet palpabel. In den buik zijn geen afwijkingen vast te stellen.

Urine: suiker —; eiwit —; in het sediment geen bijzonderheden; temperatuur: 36.5° C.

Het kind maakt den indruk zwaar verkouden te zijn.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 3.690.000; W.bl. = 6500; hgb. = 90 %. In 3 uitstrijkpreparaten tel ik in totaal 3 bloedplaatjes. Ze zijn abnormaal groot, ongeveer ter grootte van een rood bloedlichaampje. De granulatie is zeer sterk.

Nabloeding = 42 min.; Stoll. = normaal; Retractie = ontbrekend.

Leucocytenformule: N. = 41 %; E. = 6.67 %; Mestc. = 0 %; L. = 44.4 %; Monoc. = 9 %.

13-12-'19. Er valt een toename van het aantal bloedingen, zoowel cutane als subcutane, te constateeren. Vooral op den linkerarm. De neusbloeding is tot staan gekomen, nadat een erosie van het slijmvlies behandeld is geworden.

15-12-'19. Patiëntje wordt opgenomen in de kinderkliniek B.G. afd. Prof. DE BRUIN. Op de rechterarm zijn verschillende ecchymosen ontstaan. Op tong en verhemelte een toename van het aantal petechiale bloedingen.

Het tandvleesch is niet gezwollen. Geen factor ex ore. De milt thans palpabel.

16-12-'19. Er zijn geen nieuwe bloedingen bijgekomen, de andere verbleeken.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 5.065.000; W.bl. = 5.031; hgb. = 73 %. In 2 uitstrijkpreparaten in het geheel 2 (normale) bloedplaatjes. Nabloeding = 30 min.; Stoll. = normaal; Retractie = ontbrekend.

Leucocytenformule: N. = 51 %; E. = 7.33 %; Mestc. = 0 %; L. = 36 %; Monoc. = 3.65 %.

17-12-'19. Enkele petichiale bloedingen op het wangslijmvlies.

18-12-'19. Bloeding in de conjunctiva palpebralis van het rechter onderste ooglid, ter grootte van een bakerspeldknop.

Subcutane-injectie van 5 c.M.³. 10 % NaCl-oplossing. Bloeding uit het rechter neusgat.

Bloedonderzoek (15 min. na injectie):

R.bl. = 4.625.000; W.bl. = 13.000; Bloedplaatjes = 8.325; hgb. = 72 %; Nabloeding = 45 min; Stoll. = normaal; Retractie = ontbrekend.

Leucocytenformule: N. = 43.25 %; E. = 6.5 %; Mestc. = 0.25 %; L. = 47 %; Monoc. = 0.75 %. De bloedplaatjes zijn ongeveer zoo groot als een rood bloedl.

19-12-'19. Op de plaats der injectie is een haematoom ontstaan.

Het aantal bloedinkjes op lippen en tong is toegenomen.

20-12-'19. Haematoom is grooter geworden. Op den rug zijn enkele ecchymosen zichtbaar. De zwelling door het haematoom veroorzaakt is zéér pijnlijk.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 4.475.000; hgb. = 74 %; W.bl. = 11.593; Bloedpl. = 36.875; Nabloeding = 50 min.; Stoll. = normaal; Retractieon = tbrekend.

22-12-'19. Hevige bloeding uit het slijmvlies van de lip, op verschillende plaatsen. De meeste bloedingen verbleeken; het haematoom neemt in omvang af.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 4.453.000; hgb. = 76 %; W.bl. = 12.031; Bloedpl. = ontbrekend; Nabloeding: na 1½ uur is de bloeding nog niet tot stilstand gekomen. Stoll. = normaal. Zeer geringe retractie.

Leucocytenformule: N. = 33.7 %; E. = 2.3 %; Mestc. = 0.7 %; L. = 56 %; Monoc. = 7 %; pathol. L. = 0.3 %; myeloblasten = 0.7 %.

Op de 300 witte cellen tel ik 7 normoblasten en 3 megaloblasten. Injectie subcutaan van 10 c.M³. konijnenserum.

23-12-'19. Op de plaats van injectie is een groot haematoom ontstaan.

Op den rug zijn talrijke nieuwe ecchymosen. De bloeding uit het slijmvlies van de lip is opgehouden.

24-12-'19. Een zeer groot aantal petechiale bloedinkjes in de huid van den buik. Venapunctie voor cholesterinebepaling.

Uit 30 cM³. heeft zich na één dag staan 2 c.M³. serum afgezet.

Cholesterinegehalte van het serum bedraagt 1400 mgr. per L. De milt is in grootte toegenomen, voelt niet week aan. Vanaf heden krijgt het kind 3 × per dag 5—8 druppels van een 10 %-oplossing van liquor arsenicalis Fowleri.

27-12-'19. Bloeding uit den neus, nieuwe bloedinkjes op de tong. Versche petechiën op armen en beenen. (v.n.l. op strekzijde).

Bloedonderzoek: R. bl. = 3.840.000; hgb. = 55 %; W. bl. = 12.250.

Bloedplaatjes: bij het doorzoeken van 2 preparaten in het geheel 2 gezien ter grootte van een rood bloedlichaampje.

Nabloeding = 1 uur; Stoll. (vena-bloed) = normaal; Retractie = ontbrekend.

Leucocytenformule: N. = 28.25 %; E. = 4.25 %; Mestc. = 0.25 %; L. = 61 %; Monoc. = 5.75 %; Myelocyten = 0.5 %.

Op 400 witte cellen: 10 normoblasten, 1 megaloblast.

Intraveneuse injectie van 10 c.M³. hypertonische zoutoplossing.

29-12-'19. Geen nieuwe bloedingen, alleen op de plaats van het verbandje (na injectie) petechiale huidbloedingen. Intraveneuse injectie als boven.

30-12-'19. Serumexantheem. Talrijke versche petechiale bloedingen op de kuitzijde van de beentjes, (symmetrisch). Macroscopisch bloed bij de ontlasting.

1-1-'20. Temperatuursverhooging: Angina. Diphtherie-onderzoek: negatief.

2-1-'20. Geen nieuwe bloedingen.

3-1-'20. Twee bloedinkjes ter grootte van een halven cent in het slijmvlies van de bovenlip. De oude bloedingen verbleeken en verkleuren.

Bloedonderzoek: R. bl. = 3.635.000; hgb. = 76 %; W. bl. = 10.281; In 2 preparaten slechts 3 (normale) bloedplaatjes geteld.

Nabloeding = 27 min; Stoll. = normaal; Retractie bijna geheel ontbrekend.

Leucocytenformule: N. = 42 %; E. = 4.5 %; Mestc. = 0.25 %; L. = 46.25 %; Monoc. = 6.75 %. Op 400 witte cellen: 6 normoblasten.

Bepaling osmotische resistentie der roode bloedlichaampjes: minimale resistentie bij 0.42 %, maximale resistentie bij 0.32 %, Nacl.

9-1-'20. Geen nieuwe bloedingen.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 3.735.000; hgb. = 72 %; W.bl. = 10.937.

In 3 preparaten in totaal 5 bloedplaatjes geteld, één hiervan is normaal van kleur, één is zeer lichtrood gekleurd met slechts enkele granula en heeft een donkerrooden omtrek, één is paarsrood gekleurd en heeft geen gedifferentieerd hyaloplasma, de 2 overigen zijn paarsrood.

Nabloeding = 32 min.; Stoll. = normaal; Retractie na 12 uur langs één zijde bijna volledig.

Leucocytenformule: N. = 16.2 %; E. = 1.8 %; Mestc. = 0 %; L. = 77 %; Monoc. = 5.1 %. Op 500 witte cellen 8 normoblasten geteld en 1 megaloblast.

12-1-'20. Het kind ziet er best uit; geen nieuwe bloedingen.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 4.615.000; hgb. = 65 %; W.bl. = 3281; Bloedpl. = 5.999; Nabloeding = 12 min.; Stoll. = normaal; Retractie: na 4½ uur aan één zijde volledig, na 12 uur evenzoo.

Leucocytenformule: N. = 8.2 %; E. = 2.8 %; Mestc. = 1.6 %; L. = 81.2 %; Monoc. = 6.2 %. Op 500 witte cellen: 8 normoblasten.

Een megacaryocyt waargenomen! De meeste bloedplaatjes zijn normaal van kleur en vorm, enkele zijn iets grooter dan normaal, blauw gekleurd en vertoonen pyknose. Sommige hebben een fijn netwerk in den vorm van de spaken van een wiel, zijn blauw gekleurd en missen de granula.

14-1-'20. Angina, temperatuursverhooging tot en met 17-1-'20.

16-1-'20. Er zijn geen nieuwe bloedingen opgetreden.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 3.270.000; hgb. = 55 %; W.bl. = 5343; Bloedpl. = 129.165; Retractie: na 6 uur nog niet volledig; het bovenste deel van het bloedzuiltje heeft rondom losgelaten, het onderste niet.

Leucocytenformule: N. = 8.2 %; E. = 5.4 %; Mestc. = 0.6 %: L. = 68.4 %; Monoc. = 17 %; pathol. L. = 0.2 % ; Eosinoph. myelocyten = 0.2 %. 7 normoblasten op 500 witte cellen.

Enkele bloedplaatjes hebben totaal geen granula, doen zich voor als lichtroode schijfjes, bij enkele andere zijn 1, 2 à 3 zeer fijne granula te zien. Diverse donkerpaars gekleurde.

21-1-'20. Geen nieuwe bloedingen. Van de oude bloedingen zijn slechts resten zichtbaar.

Bloedonderzoek: R.bl. = 4.115.000; hgb. = 67 %; W.bl. = 9.843; Bloedpl. = 139.910.

Leucocytenformule: N. = 35.8 %; E. = 4.6 %; Mestc. = 0.6 %; L. = 46.4 %; Monoc. = 12 %; pathol. L. = 0.4 %.

9 normoblasten op 500 witte cellen, polychromatophilie der roode bloedlichaampjes, anisocytose, basophiele korreling. Enkele bloedplaatjes hebben de grootte van roode bloedlichaampjes, de meeste daarentegen zijn normaal.

26-1-'20. Ook de resten van de bloedingen zijn verdwenen.

Bepaling van het cholesterinegehalte van het bloedserum: 1400 mgr. per L.

29-1-'20. **Bloedonderzoek:** R. bl. = 4.530.000; hgb. = 84 %; W. bl. = 8000; Bloedpl. = 168.969; Retractie = normaal, uit 1 cM³. bloed zet zich ½ cM³. serum af. Stoll. = normaal; Nabloeding = 15 min.

Leucocytenformule; N. = 37.7 %; E. = 1.6 %; Mestc. = 1 %; L. = 52.4 %; Monoc. = 6.6 %. 7 normoblasten op 500 witte cellen. Polychromatophilie, anisocytose. Enkele groote bloedplaatjes als op 21-1-'20. Bloedsdruk 74 c.M. Na stuwing treden geen bloedingen op.

31-1-'20. **Bloedonderzoek:** R.bl. = 4.915.000; hgb. = 86 %; Bloedpl. = 247.225; W.bl. = ?; Nabloeding = 2 min.; Retractie = normaal; Stoll. = normaal.

Veel bloedplaatjes vertoonen pyknose der granula, talrijke hebben „staartjes", sterke anisocytose.

In de urine is nooit bloed gevonden; in de faeces éénmaal. Ook aan de organen werden nooit afwijkingen gevonden. De milt is even groot als op 15-12-'19, n.l. één vinger onder den ribbenboog.

De eetlust liet nooit te wenschen over, een zieken indruk maakte het kind (na de eerste paar dagen) niet meer.

Ontslag.

Korte samenvatting. Een geval van acuten m. WERLHOFII, voorafgegaan door een flinke verkoudheid. De nauwkeurige bestudeering van het bloedbeeld is hier zeker de moeite waard, n.l. het optreden van normoblasten, megaloblasten, myelocyten, het sterk afnemen van het aantal neutrophiele leucocyten, alles gepaard gaande met een sterke thrombopenie en ten slotte het optreden van een megacaryocyt in het periphere bloed.

De milttumor is tijdens het verblijf in de kliniek eerst toegenomen, om daarna stationair te blijven.

IV. S. L. 9 jaar oud (meisje). Opgenomen in de kinderkliniek B. G. afd. Prof. DE BRUIN, op 10 Augustus 1917.

Anamnese. Patiëntje sukkelt vanaf Januari 1917. Zij klaagt voortdurend over hoofd- en buikpijn en eet slecht. Twee jaar geleden heeft zij longontsteking gehad. Vanaf dien tijd heeft ze veel last van neusbloedingen en krijgt ze telkens, nu hier dan daar, blauwe vlekken. Het kind is spontaan à terme geboren, heeft mazelen en kinkhoest gehad. De moeder vindt haar altijd erg zenuwachtig. Zij is het 4de van de 7 kinderen, die allen gezond zijn. Eén kind is overleden, toen het 2 dagen oud was (één van een tweeling). De moeder had eenmaal abortus, ook van een tweeling. In de familie geen bloeders of bloedsters.

Status praesens. Het meisje maakt absoluut geen zieken indruk, heeft het voorkomen van een wat uit de kracht gegroeid kind, heeft een opvallend monotone spraak. Over het geheele lichaam verspreid (niet symmetrisch) talrijke bonte- en blauwe vlekken, wisselend in grootte tusschen een rijksdaalder en een handpalm. De rechterarm is het dichtst bezet, vooral de buigzijde van den onderarm; hier ziet men ook een groot aantai petechiale bloedingen. De meeste bloedingen zijn pijnlijk bij druk. Ook de linker 2e rib is dicht bij het sternum zeer pijnlijk bij druk. Op de linkerhelft van den buik is een bloeding ter grootte van een handpalm. Op de buigzijden van de beenen eveneens ecchymosen, sommige streepvormig, sommige conflueerend. Vlak onder de linker kniekuil bevindt zich een ecchymose ter grootte van een rijksdaalder, ook zeer pijnlijk bij druk.

In het slijmvlies van de onderlip een klein bloedinkje. Geen anaemische slijmvliezen.

Longen: in linkeroksel iets verkort percussiegeluid. Auscultatorisch; geen afwijkingen.

Hart: geen afwijkingen.

Buik: diffuus pijnlijk bij druk. Lever en milt zijn niet palpabel, de milt is percutorisch naar achteren toe iets vergroot.

Urine: eiwit—, suiker—, aceton—, diazoreactie—.

Neusonderzoek: rechts zeer nauwe neusgang uitbochting van het septum; links een wat gezwollen adertje tegen het septum.

Bloedonderzoek:

R. bl. = 6.885.000; hgb. = 87 %; W. bl. = 7.800; Bloedpl. = 10.000.

Leucocytenformule: N. = 68 %; E. = 12 %; Mestc. = 2 %; L. = 11 %; Monoc. = 7 %.

17-8-'17. Bloedpl. = 22.400. Er zijn weer 3 ecchymosen bijgekomen, n.l. twee op het rechter dijbeen en één op den buik. PIRQUET +.

18-8-'17. Bloedpl. = 8.600.

22-8-'17. Twee versche ecchymosen op den rechterarm (strekzijde).

23-8-'17. Bloeding uit rechter neusgat.

24-8-'17. Nieuwe bloedinkjes op linkerarm.

12-10-'17. Bloedpl. = 5.700.

2-11-'17. Voortdurend heeft het kind nieuwe bloedingen gekregen.

5-11-'17. Bloedpl. = 2.938. Vanaf den 4en November tot begin December krijgt het kind per dag 3 gr. chloret calc.

28-11-'17. Bloedpl. = 7.650.

15-1-'18. Pat. is de laatste weken veel beter, sinds het begin van Januari hebben zich de neusbloedingen niet meer herhaald. Stuwingsproef valt negatief uit. Nabloeding = 3 à 4 min.

21-1-'18. Bloedplaatjes totaal ontbrekend in de uitstrijkpreparaten. R.bl. = 4.675.000; hgb. = 90 %.

28-1-'18. R.bl. = 4.605.000; hgb. = 90 %; W.bl. = 8.906.

13-2-'18. Na een tik met percussiehamer, krijgt het kind een flinke blauwe plek (hetzelfde resultaat bij een normaal kind).

23-2-'18. Ontslagen. Tijdens het verblijf in de kliniek heeft het kind herhaaldelijk temperatuursverhooging. In de urine: geen afwijkingen.

17-2-'20. Het meisje is in de afgeloopen 2 jaar absoluut niet vooruitgegaan. Voortdurend heeft het neusbloedingen en herhaaldelijk blauwe plekken gehad. Het is een lastig humeurig kind, dat dadelijk moe wordt en niets met plezier doet. Gedurende een verblijf van eenige maanden te Velp had het heelemaal geen bloedingen; was daar opgewekt.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 4.650.000; hgb. = 110 %; W.bl. = 9.125. Bloedpl. = 5.115. Retractie begint na een $^1/_2$ uur; na 24 uur heeft zich uit 1.3 c.M^3. bloed 0.4 c.M^3. serum afgezet; Stoll. = normaal; Nabloeding = 5 min.

Leucocytenformule: N. = 63.5 %; L. = 4.5 %; Mestc. = 0 %; L. = 28 %; Monoc. = 4 %.

Enkele bloedplaatjes zijn tweemaal zoo groot als een rood bloedlichaampje; zeer sterke granulatie, zoodat tusschen randzône en centrum geen verschil is.

Het meisje ziet er goed uit, aan de organen zijn ook thans geen afwijkingen, de milt is niet vergroot.

19-2-'20. **Bloedonderzoek:**

R.bl. = 4.245.000; hgb. = 110 %; W.bl. = 6.500. Er zijn slechts enkele bloedplaatjes in twee bloedpreparaten te vinden.

Retractie = normaal; Stoll. = normaal; Nabloeding = 5 min.

Leucocytenformule: N. = 61.6 %; E. = 10.6 %; Mestc. = 0 %; L. = 23.4 %; Monoc. = 4 %.

Van de enkele bloedplaatjes, die te vinden zijn, zijn de meeste zeer groot. Alle zijn zéér fijn en sterk gegranuleerd zoodat men ook hier geen onderscheid ziet tusschen randzône en centrum. Eén bloedplaatje heeft ongeveer 3 × de grootte van een rood bloedlichaampje.

Een enkele verkleurende ecchymose op de borst. Stuwingsproef positief. Het cholesterine-gehalte per L. bloed bedraagt 1750 mgr.

Osmotische resistentiebepaling der roode bloedlichaampjes: minimale resistentie bij 0.68 %, maximale resistentie bij 0.34 % Nacl.

5-10-'21. De moeder deelt mede, dat het meisje sinds eenige maanden menstrueert. De eerste maal was het zeer profuus, de volgende malen minder sterk. Het is haar opgevallen, dat, sinds de menstruatie is opgetreden, de huidbloedingen veel minder frequent zijn.

Korte samenvatting. De diagnose, die hier naar mijn meening gesteld moet worden is, die van chronischen intermitteerenden m. WERLHOFII. Als aetiologisch moment moet hier de longontsteking beschouwd worden. Er bestaat niet een voortdurende euphorie, misschien, dat dit op rekening moet worden gebracht van de zeer geringe longafwijking, gecombineerd met een positieve PIRQUET.

Diepe bloedingen ontbreken, de localisatie is cutis of subcutis.

V. G. S., oud 2 jaar (jongen), opgenomen op 23-2-'20 in de kinderkliniek B. G. afd. Prof. DE BRUIN wegens tandvleeschbloedingen en enkele huidbloedingen.

De anamnese is typisch voor M. BARLOWII.

Bij het onderzoek blijkt tevens het bestaan van een subperiostale bloeding aan een dijbeen.

24-2-'20. **Bloedonderzoek:**

R.bl. = 4.745.000; hgb. = 56 %; W.bl. = 8.625; Bloedpl. = 539.980; Nabloeding = 1 min.; Retractie = normaal; Stoll. = normaal.

Leucocytenformule: N. = 36.8 %; E. = 1 %; Mestc. = 0.2 %; L. = 59 %; Monoc. = 3.8 %; path. L. = 0.8 %.

1 normoblast op 500 witte cellen; polychromatophilie en anisocytose der R.bl.

De bloedplaatjes vertoonen anisocytose, sterk verschil in kleurintensiteit. Verschillende zijn zeer flets en bezitten geen of bijna geen granula. Weer

andere zijn als halve maantjes, waarvan slechts de helft gekleurd is. Geen van de bloedplaatjes is grooter dan een rood bloedlichaampje.

28-2-'20. **Bloedonderzoek:** R.bl. = 3.925.000; hgb. = 55 %; W.bl. = 5.821; Bloedpl. = 388.575; Nabloeding, Retractie en Stoll. zijn normaal.

Leucocytenformule: N. = 73.2 %; E. = 0 %; Mestc. = 0 %; L. = 20.5 %; Monoc. = 5.4 %; Myeloc. = 0.2 %. 3 Normoblasten op 500 witte cellen.

Lichte anisocytose, enkele polychromatophiele roode bloedlich. Enkele bloedplaatjes hebben geen granula, talrijke hebben enkele granula.

6-3-'20. **Bloedonderzoek:**

R.bl. = 4.225.000; hgb. = 70 %; W.bl. = 6.531; Bloedpl. = 380.250; Nabloeding, Retractie en Stoll. zijn normaal.

Leucocytenformule: N. = 44.8 %. E. = 1.8 %; Mestc. = 0 %; L. = 48.2 %; Monoc. = 3.4 %.

3 Normoblasten op 500 witte cellen. Anisocytose, lichte polychromatophilie. Bloedplaatjes vertoonen geen afwijkingen.

17-3-'20. **Bloedonderzoek:**

R.bl. = 4.640.000; hgb. = 74 %; W.bl. = 7.500; Bloedpl. = 301.600; Nabloeding en Retractie zijn normaal; Stoll. = iets verlengd.

Bepaling osmotische resistentie der roode bloedlichaampjes: minimale resistentie bij 0.52 %; de maximale resistentie bij 0.30 % Nacl.

Leucocytenformule: N. = 44 %; E. = 0.75 %; Mestc. = 0 %; L. = 45.5 %; Monoc. = 3 %; pathol. L. = 0.5 %; Myelocyten = 0.5 %.

Korte samenvatting. Een geval van morbus Barlowii met afwijkingen in de morphologie der bloedplaatjes. Dezelfde afwijkingen kan men aantreffen bij sommige purpuragevallen.

VI. C. Th. 10 jaar oud (meisje).

Anamnese. Sinds 2 jaar heeft zij blauwe vlekjes over het geheele lichaam, na stooten heeft zij zelfs dadelijk groote blauwe plekken. Nooit bloedde zij uit mond of neus. Niets bekend van bloedwateren of bloedige ontlasting. Voor $2^1/_2$ jaar geleden maakte ze bronchitis en roodvonk door; een half jaar daarna bemerkte de moeder toen ze het kind 's morgens waschte, dat het vol blauwe vlekjes zat. Het was vooraf niet ziek geweest. Het is een opgewekt, vroolijk kind, dat nooit klaagt. De vlekjes en vlekken zijn nooit heelemaal verdwenen. In de familie is niets bekend van bloeders of bloedsters.

De moeder heeft t.b.c. van den middenvoet, is verder lijdende aan profuse, langdurige menstruaties (6—7 dagen). Grootvader van moederszijde is gezond, grootmoeder krankzinnig gestorven. Grootvader van vaderszijde is gestorven aan galsteenen, grootmoeder aan tuberculose.

Zeven van de 10 kinderen zijn in leven, 2 zijn gestorven aan mazelen, één aan een hersenziekte.

Status praesens op 20-2-'20.

Dik kind, torpied uiterlijk, geen anaemische slijmvliezen, geen slijmvliesbloedingen, micropolyadenie. Over het geheele lichaam verspreid (zonder eenige symmetrische uitbreiding) bevinden zich een zéér groot aantal bloedinkjes ter grootte van een bakerspeldeknop (zoowel op strek- als buigzijde der ledematen). Een groot deel is van recenten datum. Hier en daar ziet men een bloeding zoo groot als een gulden.

Het hart is iets vergroot naar links, zuivere harttonen. Aan de longen zijn percutorisch geen afwijkingen. Auscultatorisch: diffuse bronchitis. De milt is niet palpabel, percutorisch niet vergroot. De lever reikt tot één vinger onder den ribbenboog.

Urine: geen afwijkingen.

Bloedonderzoek:

R.bl = 3.560.000; hgb. = 84 %; W.bl. = 14.500; Bloedpl. = 33.364. Nabloeding 8½ min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal.

Leucocytenformule: N. = 53.2 %; E. = 4.8 %; Mestc. = 0 %; L = 39.4 %; Monoc. = 2.6 %.

Stuwing doet na enkele minuten petechiale bloedingen ontstaan.

23-4-'20. Sinds het vorige onderzoek is een Arsenicumtherapie ingesteld. Slijmvliesbloedingen ontbreken ook thans weder, maar de huidbloedingen zoowel de pas ontstane bloedingen, als die van ouderen datum, zijn nog sterker in aantal dan de vorige maal. Vooral de strekzijde der ledematen is bezaaid met bloedingen ter grootte van een bakerspeldeknop. Hier en daar enkele ecchymosen. Het kind ziet er overigens uitstekend uit. Op het gelaat ontbreken de bloedingen (evenals bij het eerste onderzoek). PIRQUET—.

Bloedonderzoek: R.bl. = 4.915.000; W.bl. = 3.500; hgb. = 85 %; Bloedpl. = 47.6 %; Nabloeding = 3 min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal (uit 0.9 cM³. bloed zet zich 0 5 cM³. serum af).

Na stuwing van een bovenarm treden na 1 min. bloedinkjes op.

Leucocytenformule: N. = 59.4 %; E. = 3.8 %; Mestc. = 0 %; L. = 33.2 %; pathol. L. = 1 %; Monoc. = 2.6 %.

De helft van de bloedplaatjes is zeer fletsrood gekleurd en is zonder granula. Bij de getelde bloedpl. zijn er twee, die 2 × zoo groot zijn als een rood bloedlichaampje en buitengewoon sterke granulatie vertoonen.

Het meisje gaat naar de vacantiekolonie in Egmond a/d Hoef.

11-6-'20. De moeder deelt mij mede, dat het kind thuis komende na een verblijf van 6 weken in de kolonie, geen vlekjes had. Thans heeft het kind evenwel weder bloedinkjes, maar niet zoo talrijk als eenige maanden geleden. Ecchymosen ontbreken thans; de grootste bloedingen hebben de grootte van een bakerspeldeknop en zijn voor een deel op rug en borst, voor het andere deel op de strekzijde der ledematen gelocaliseerd. Er zijn verschillende versche bloedingen. Slijmvliesbloedingen ontbreken. De bronchitis is verdwenen.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 4.600.000; hgb. = 83 %; W.bl. = 12.594; Bloedpl. = 100.280.

Nabloeding = 3 min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal (uit 0.8 cM³. bloed zet zich 0.4 cM³. serum af).

Stuwing: Na 3 min. een groot aantal petechiale bloedingen.

Leucocytenformule: N. = 52.4 %; E. = 3.8 %; Mestc. = 0 %; L. = 41.2 %; Monoc. = 2.6 %; Pathol. L. = 0.4 %.

Bijna al de bloedplaatjes zijn zeer flets rood gekleurd en hebben slechts 2 à 3 granula.

Korte samenvatting. Een geval van chronischen intermitteerenden m. WERHOFII met geen duidelijk aetiologisch moment en ontbreken van slijmvliesbloedingen. Misschien mag hier eenig aetiologisch verband gezocht worden met de doorgemaakte bronchitis en roodvonk. De bronchitis is naar alle waarschijnlijkheid overgegaan in een chronische en kan een aetiologisch moment vormen.

Sprekende in den geest van GLANZMANN zou ik moeten spreken van een m. WERLHOFII simplex, omdat slijmvliesbloedingen ontbreken.

VII. J. d. M., (jongetje), 3 maanden oud, opgenomen op de Zuigelingenafdeeling van de kinderkliniek B. G, afd. Prof. DE BRUIN, wegens encephalitis.

1-10-'19. *Anamnese.* Vanaf de geboorte ziet het kind dikwijls blauw, raakt af en toe weg. Den 2en levensdag had het een stuip en sinds dien af en toe stuipen. De laatste week heeft het schokken door het geheele lichaam, en draait daarbij met de oogen. Het weigert de borst. De geboorte van het kind verliep spontaan, wel was het een langdurige verlossing en zag het kind blauw bij de geboorte, maar desniettemin schreeuwde het echter dadelijk.

Status praesens. Lichte nekstijfheid, KERNIG +, kniepeesreflex levendig, fontanel niet bombeerend, het kind giert bij het huilen, CHOVSTEK—, extremiteiten spastisch. Aan cor en pulmonen geen afwijkingen. De lever en milt zijn palpabel. Urine normaal. Electrisch onderzoek geeft normale uitkomsten.

1-10-'19. Telkens heeft het kind aanvalletjes, waarbij plotseling het hoofd met een schok naar voren wordt geworpen. Het gezicht wordt strak, daarna strekken zich de armen, terwijl de onderarmen proneeren, wat eenige seconden aanhoudt. Daarna komt het weer bij en huilt het dan erg. Een anderen keer heeft het clonische krampen in de oogleden, van den mond en in beide armen, die eenige minuten aanhouden, waarna het kind suf is.

21-10-'19 Lumbaalpunctie: Verhoogde druk n.l. ± 40 c.M., het lumbaalvocht is helder, in het preparaat slechts 3 L. gevonden, geen bacteriën. In de fundus oculi geen afwijkingen. De fontanel, die vóór de punctie bom-

beerde, bevindt zich thans in normaal niveau. WASSERMANN (in het lumbaalvocht) negatief. PIRQUET —.

6-2-'20. Rubeolae.

16-2-'20. Urine normaal. Nog steeds convulsies.

16-3-'20. Plotseling heeft het kind petechiale bloedingen om en onder de oogen, op den neusrug, op het voorhoofd, op de ooren, op de conjunctivae, sclerac en op het mondslijmvlies. Rondom de oogen een diffuus blauwe verkleuring. Bij het huilen komen bloederige tranen te voorschijn en licht bloederig vocht uit den neus. De laatste dagen heeft het kind meer stuipen dan vroeger en huilt het meer.

Pulmonen: diffuse bronchitis, rechts achter onder demping met enkele klinkende rhonchi.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 5.550.000; hgb. 73 %; W.bl. = 9.092; Bloedpl. = 238.650; Nabloedlng = $2^1/_2$ min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal, (uit 1.4 cM^3. bloed zet zich 0.8 cM^3. serum af).

Leucocytenformule: N. = 27.5 %; E. = 2 %; Mestc. = 0 %; L. = 62.5 %; Monoc. = 7.5 %; pathol. L. = 0.5 %. Aan de bloedplaatjes geen afwijkingen.

20-3-'20. Oedeem van de voetjes. Opgezet gezicht. Urine: eiwit +, enkele gekorrelde cylinders, vrij veel roode bloedlichaampjes en enkele leucocyten in het sediment.

22-3-'20. Talrijke bronchopneumonische haardjes. Op de wervelkolom in lumbodorsale gedeelte een onderhuidsche bloeduitstorting ter grootte van een gulden.

Het kind succombeert na eenige dagen, zonder verdere uitbreiding der bloedingen.

Korte samenvatting. Bij een kind met encephalitis treden bloedingen op. Denzelfden dag worden verschijnselen waargenomen, die wijzen op een bronchopneumonie. Het ligt voor de hand verband te zoeken tusschen het optreden van purpura en de pneumonie. Toch is het juister de convulsies in dit geval als aanleidende oorzaak te beschouwen. De localisatie der bloedingen is n.l. dezelfde als bij hevige kinkhoest aanvallen. Men moet de bloedingen hier opvatten als *traumatische purpura.*

VIII. S. V. 6 jaar oud (jongetje). Polikliniek van Prof. DE BRUIN.

10-1-'19. *Anamnese.* Op drie-jarigen leeftijd heeft hij onmiddellijk na elkaar kinkhoest en mazelen met longontsteking gehad. Tijdens zijn ziek zijn kreeg hij overal huidbloedingen; sindsdien heeft hij herhaaldelijk bloedingen, o.a. éénmaal een darmbloeding en een nierbloeding. Nooit is hij geheel vrij van blauwe vlekken, het geringste trauma veroorzaakt dadelijk een flinke bloeduitstorting. Het is de moeder opgevallen, dat hij 's avonds soms

temperatuursverhooging heeft (37.8° C.) en dan den volgenden morgen weer nieuwe bloedingen heeft. Ook is zijn eetlust minder goed tegen den tijd, dat er een nieuwe eruptie komt. Een tandextractie verliep evenwel zonder eenig bezwaar. In de familie geen bloeders of bloedsters.

Status praesens. Flink gebouwde jongen, geen anaemische slijmvliezen, geen slijmvliesbloedingen. Aan de organen zijn geen afwijkingen, de milt is niet palpabel. Urine: geen afwijkingen.

Er zijn slechts enkele ecchymosen, zoo groot als een rijksdaalder v.n.l. aan de beenen (zoowel strek- als buigzijde). Temp. 37.8° C.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 5.275.000; hgb. = 93 %; W.bl. = 12.250; Bloedpl. = 500; Nabloeding = 19 min.; Stoll. = normaal; Retractie = ?.

De bloedplaatjes vertoonen geen bijzonderheden.

3-4-'20. Bloeding op het voorhoofd ter grootte van een rijksdaalder.

Talrijke bloedingen zoo groot als een gulden in de liezen en op den buik, op den rug een versche bloeding zoo groot als een handpalm. In den hals (rondom) petechiale bloedingen. Op de beenen (zoowel strek- als buigzijde) diverse bloedingen zoo groot als een gulden. Petechiale bloedingen op het harde verhemelte. Van een symmetrische localisatie is niets te bespeuren.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 5.005.000; hgb. = 92 %; W.bl. = 11.250; Bloedpl. = 8.509; Nabloeding = 6 min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal (uit 0.8 cM³. bloed zet zich 0.3 cM³. serum af).

Leucocytenformule: N. = 51 %; E. = 5.8 %; Mestc. = 0.2 %; L. = 39.2 %; Monoc. = 3.4 %; Pathol. L. = 0.2 %; Eosinophiele myelocyten = 0.2 %.

Stuwing geeft dadelijk petechiale bloedinkjes.

8-12-'20. Het kind ziet er best uit, er zijn geen versche bloedingen, alleen op den rug is een vlek zoo groot als een gulden, groen van kleur. Den laatsten tijd klaagt hij erg veel over pijn in de maagstreek. Urine normaal.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 5.575.000; hgb. = 85 %: W.Bl. = 7.343; Bloedpl. = 64.670; Nabloeding = 1½ min.; Stoll. = normaal. Retractie zéér gering.

Leucocytenformule: N. = 40.8 %; E. = 1.6 %; Mestc. = 0.6 %; L. = 50.8 %; Monoc. = 5.4 %; pathol. L. = 0.8 %.

Stuwingsproef: positief. PIRQUET: negatief.

Korte samenvatting. De diagnose moet gesteld worden op chronischen intermitteerenden m. WERLHOFII. Opvallend daarbij is de ongetwijfeld te vertrouwen waarneming van de moeder, dat het kind den dag voorafgaande aan een purpura-eruptie steeds 's avonds temperatuursverhooging heeft. Het aetiologisch moment voor dezen WERLHOF is duidelijk aan te geven: de voorafgaande kinkhoest en mazelen met longontsteking.

IX. E. K., 9 jaar oud, (meisje). Opgenomen in de kinderkliniek. B. G. afd. Prof. DE BRUIN.

31-7-'18. *Anamnese.* Patiëntje is nooit flink geweest, altijd sukkelende. Voor 4 jaar geleden is ze opgenomen wegens bloeding uit de vagina, eens had zij darmbloeding, ook éénmaal haematurie. Als zij zich stoot krijgt ze dadelijk groote blauwe plekken, kleine blauwe vlekjes heeft ze altijd. De eerste bloedinkjes zijn ontstaan zonder dat de moeder een oorzaak weet aan te geven.

Veertien dagen geleden had ze voor de eerste maal een bloeding uit haar mond, hetgeen zich hedenmorgen herhaalde. De eetlust is altijd slecht geweest, altijd klaagt ze over hoofdpijn en misselijkheid. In de familie komen geen bloeders of bloedsters voor.

Status praesens.

Patiëntje maakt geen zieken indruk, ziet er iets anaemisch uit. Groene verkleuring van de huid onder het rechter oog en rechts van den neus. Hier en daar een huidbloedinkje in het gezicht zoo groot als een erwt. Onder de kin talrijke bloedingen.

Klierzwellingen: Submaxillair en achter den M. sternocleidomastoidieus. Vooral op de strekzijde van de ledematen enorm veel kleine bloedingen, in grootte wisselende tusschen een speldeknop en een gerstekorrel.

Op den thorax zeer veel huidbloedingen, die wat grootte betreft overeenkomen met die van de extremiteiten; diffuus verspreid.

In de gewrichten geen bloedingen. De buik is bezaaid met bloedinkjes.

Mondslijmvlies: diffuus gezwollen, vooral interdentaal, bij aanraking bloedt het onmiddellijk, talrijke kleine bloedingen op wang, tong en verhemelte. De tonsillen zijn zeer sterk gezwollen, niet beslagen.

Aan het hart zijn geen afwijkingen. In de longen zijn rechts achter enkele bronchitische geruischen te hooren, links achter onder is de percussie wat verkort.

De pols heeft een geringe frequentie: 64. De lever is even palpabel, de milt niet.

Urine: Geen afwijkingen.

8-8-'20. Na stuwing treedt een zeer fraai stuwingsexantheem op in de plica cubiti. Nabloeding = $8^1/_2$ min.

15-8-'20. **Bloedonderzoek:**

R.bl. = 4.940.000; hgb. = 99 %; W.bl. = 12.925; Bloedpl. = 6000.

Stolling (bepaald volgens methode VIERORDT) iets verlengd.

Leucocytenformule: N. = 42.5 %; E. = 10 %; Mestc. = 0.6 %; L. = 43.5 %; Monoc. = 4 %.

17-10-'20. Den laatsten tijd nu en dan blauwe plekken op de beenen. Op borst, rug, buik, boven- en onderbeenen talrijke petechiën. Bovendien talrijke speldeknop- tot dubbeltjesgrootte, bleek-bruinroode, iets verheven, schilferende vlekjes, de meeste met een petechie erin. Zij veroorzaken geen jeuk.

26-10-'20. Op linker spina iliaca ant. een blauwe plek zoo groot als een rijksdaalder. Op den rug zeer veel plekken, die bleek in het midden zijn met een verheven gelen kring er om heen. Minder talrijk op borst en beenen. Pityriasis rosea.

Temperatuursverhooging ontbreekt bijna geheel behalve 4 avonden: 37.6° C., 37.9° C., 37.6° C., 37.8° C.

(Tot zoover de mededeelingen, vermeld in den status, ik kon het kind tot hiertoe niet zelf observeeren.)

24-4-'20. De moeder deelt mij mede, dat het kind nog precies even talrijke bloedinkjes heeft als vroeger. De grootere vlekken treden v.n.l. op na stooten. Erwtgroote bloedinkjes zijn steeds aanwezig. Op het moment van onderzoek is het geheele lichaam bezaaid met gerstekorrel- tot erwtgroote bloedingen. Op de beenen zijn zij zoo groot als een rijksdaalder.

Van eenige symmetrische localisatie valt niets te bespeuren.

Stuwing doet dadelijk een zeer groot aantal petechiën ontstaan.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 5.080.000; hgb. = 85 %; W.bl. = 10.160; Bloedpl. = 10.160; Nabloeding = 6 min.; Stoll. = normaal; Retractie is na $^3/_4$ uur volledig, uit 0.6 cM^3. bloed zet zich 0.4 cM^3. serum af.

Leucocytenformule: N. = 51 %; E. = 1.8 %; Mestc. = 0.6 %; L. = 38.2 %; Monoc. = 55.6 %; pathol. L. = 0.6 %.

De helft van de waargenomen bloedplaatjes mist granulatie, zeer groote vormen ontbreken.

Korte samenvatting. Een geval van chronischen intermitteerenden m. WERLHOFII zonder aanknoopingspunt vaor een aetiologisch moment.

X. 8-5-'20. B. d. V. (meisje) 15 jaar oud, opgenomen op de afd. van Prof. MENDES DA COSTA, wegens purpura. Kreeg poliklinisch twee intramusculaire coaguleeninjecties (10 cM^3. van 3 % oplossing), waarna het aantal bloedingen vermeerderden.

14-5-'20. Het meisje wordt overgeplaatst naar de afdeeling van Prof. RUITINGA.

Anamnese. Patiënte klaagt erover, dat zij wanneer ze zich slechts even stoot onmiddellijk op die plek een blauwe vlek krijgt. De vlekken zijn pijnlijk, worden geel en groen, als ze een paar dagen oud zijn, om dan te verdwijnen zonder een spoor na te laten. Zij zegt, dat zij na herinenting, 3 jaar geleden, ± 14 dagen later, voor het eerst bloedingen gezien heeft. Voordien heeft ze nooit last van bloedi gen gehad. De geheele arm is na herinenting zeer dik en pijnlijk geweest. Ook zag zij kleine, blauw-roode vlekjes op haar onderbeenen (zoowel aan strek- als aan buigzijde), waarvoor geen trauma als oorzaak te vinden was. Ook deze vlekjes verdwenen

van zelf, na een half jaar traden ze niet meer op, hoogstens een enkele. Thans heeft zij ze niet alleen op de beenen maar ook op de armen, hals en voeten. In het gezicht of op de handen heeft zij nooit bloedinkjes gehad. Neusbloedingen heeft zij bijna nooit, wel bloedt ze herhaaldelijk uit haar tandvleesch, bv. na tanden poetsen. Wanneer zij ergens een wondje heeft, bloedt het niet lang na. Klachten heeft zij absoluut niet; ze voelt zich altijd best, een enkele maal heeft zij een paar uur na het eten wel eens pijn in de maagstreek.

Vroeger heeft zij mazelen gehad, van andere ziekten niets bekend.

Status praesens. Pat. maakt geen zieken indruk, vertoont een goeden voedingstoestand. Erosies van het tandvleesch van de onderkaak, bij aanraking bloedt het dadelijk. Petechiën op rechter onderarm en bovenarm (na venapunctie ontstaan). Minder talrijke petechiën op den linker arm. Verder petechiën op den rechter schouder, in den rechter oksel, beiderzijds op de borst, in den hals en op den rug, op beide beenen.

Geen symmetrische uitbreiding, zoowel op strek- als buigzijde der ledematen.

De schildklier is iets vergroot. Het hart is niet vergroot, zeer zachte souffles aan alle ostia, de 2e pulmonaaltoon is luider dan de 2e aortatoon.

Longen: verkorte percussie rechts vóór boven tot de 2e rib. Verder geen afwijkingen. Buik: geen afwijkingen. Milt niet palpabel. Urine: normaal.

10-5-'20. Venapunctie voor bepaling van het cholesterinegehalte: 1575 mgr. per L. 's Morgens heeft ze voor de eerste maal de menses, welke 7 dagen aanhouden en nogal profuus zijn.

11-5-'20. **Bloedonderzoek**:

R. bl. = 5.1600.000; hgb. = 85 %; W. bl. = 9.531; Bloedpl. = 2.580; Nabloeding = 5 min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal. (0.7 c.M³. bloed geeft 0.3 c.M³. serum.)

Stuwingsproef valt positief uit.

Leucocytenformule: N. = 59.8 %: E. = 2.4 %; Mestc. = 0.2 %; L. = 35.2 %; Monoc. = 2.4 %.

De bloedplaatjes vertoonen geen afwijkingen.

15-5-'20. Intraveneuse injectie van hypertonische zoutoplossing. Bij de stuwing ontstaan talrijke petechiën.

17-5-'20. Over het geheele lichaam zijn petechiale bloedingen, het sterkst langs de vena cubiti; 2e intraveneuse injectie als boven. Stuwing doet dadelijk bloedingen ontstaan.

20-5-'20. Wederom een intraveneuse injectie, wederom ontstaan bloedingen na de stuwing. Petichiale bloedinkjes aan lippen en tandvleesch.

21-5-'20. Vierde injectie, zeer weinig petechiën.

22-5-'20. Geen tandvleeschbloedingen meer (ook niet na het tandenpoetsen).

Bloedonderzoek:

R.bl. = 4.095.000; hgb. = 85 %; W.bl. = 13.718; Bloedpl.: slechts enkele per preparaat.

Nabloeding = 2½ min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal, (begint reeds na enkele minuten).

Leucocytenformule: N. = 54.8 %; E. = 5 %; Mestc. = 0.2 %; L. = 38 %; Monoc. = 2 %. Geen abnormale bloedpl.

23-5-'20. Vijfde injectie. Reeds bij het wasschen der arm met een watje met petroleumaether ontstaan petechiën. Mond en tandvleesch bloeden hedenochtend weer. De beenen zijn vooral aan de strekzijde bezaaid met versche petechiale bloedingen.

25-5-'20. Zesde injectie.

27-5-'20. Zevende injectie. Nieuwe petechiën op de schouders (ongeveer symmetrisch).

31-5-'20. Bloedt niet meer uit het tandvleesch, als zij zich tenminste voorzichtig poetst. Op de schouders weer nieuwe petechiën, op de slijmvliezen niet.

2-6-'20. **Bloedonderzoek:**

R. bl. = 3.920.000; hgb, = 83 %; W. bl. = 9000; Bloedpl. = 10.976;

Nabloeding = 5 min.; Stoll. = normaal; Retractie = ontbrekend.

Leucocytenformule: N. = 42 %; E. = 1.4 %; Mestc. = 0.2 %; L. = 53.8 %; Monoc. = 2.4 %; Myelocyten = 0.2 %.

Geen abnormale bloedpl. Stuwing geeft onmiddellijk bloedingen.

5-6-'20. Geen bloedingen. **Bloedonderzoek:**

R. bl. = 4.535.000; hgb. = 84 %; W. bl. = 10.594; Bloedpl. = 7266;

Nabloeding = 3½ min.; Stoll. = normaal; retractie = normaal.

Leucocytenformule: N. = 48.2 %; E. = 2.8 %; Mestc. = 0.2 %; L. % 44.4 %; Monoc. = 3.6 %.

10-6-'20. Talrijke petechiën op armen en beenen, v.n.l. op de buigzijde der armen, zoowel op strek- als buigzijde der beenen. Op de plaats, waar de litteekens zijn der inenting, talrijke gerstekorrel groote bloedinkjes, die gedeeltelijk confluëeren. Op de rechterknie een blauwe plek, bestaande uit talrijke kleine petechiën. Waarschijnlijk heeft het meisje zich gestooten. Geen tandvleeschbloedingen.

12-6-'20. Tandvleesch heeft weer gebloed. Urine: normaal.

12-6-'20. **Bloedonderzoek:**

R. bl. = 5.315.000; hgb. = 90 %; W.bl. = 10.486; Bloedpl. = 3.720;

Nabloeding = 3 min.; Stoll. = normaal; Retractie = vertraagd, (na 24 uur heeft 0,5 c.M³. bloed 0.2 c.M³., serum uitgeperst).

Leucocytenformule: N. = 46.2 %; E. = 5.6 %; Mestc. = 0.2 %; L. = 45.2 %; Monoc. = 2.8 %.

17.6.'20. Verschillende bloedingen, zoo groot als een dubbeltje, op verhemelte en tong; bovendien diverse petechiën. Kiespijn.

Miltbestraling volgens STEPHAN (Dr. N. VOORHOEVE).

19-6-'20. Bloeding uit het tandvleesch, talrijke versche petechiën op de beenen, vooral knieën en vlak boven de knie.

Bloedonderzoek:

R. bl. = 4.785.000; hgb. = 90 %; W. bl. = 10.562; Bloedpl.: slechts 3 per preparaat gezien; Nabloeding = 6½ min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal, (uit 0.9 c.M³. bloed zet zich 0.4 c.M³. serum af).

Na één minuut stuwing ontstaan duizenden petechiën, zeer dicht gezaaid in de omgeving van de inentings litteekens.

Leucocytenformule: N. = 62.8 %; E. = 1.6 %; Mestc. = 0.4 %; L. = 29.8 %; Monoc. = 5.4. %. Bloedplaatjes normaal.

22-6-'20. **Bloedonderzoek:**

R.bl. = 4.730.000; hgb. = 95 %; W.bl. = 12.562; Bloedpl. = 18.920; Nabloeding = 4 min.; Stoll. = normaal; Retractie = ?

Leucocytenformule: N. = 59 %; E. = 3.5 %; Mestc. = 0.4 %; L. = 34 %; Monoc. = 2.6 %; Pathol. L. = 0.25 %. *Ontslagen.*

26-6-'20. Ze heeft weer talrijke bloedinkjes zoo groot als een erwt, vooral op den linker arm. Enkele zoo groot als een halven gulden stuk. Arsenicumtherapie.

23-7-'20. Na stooten heeft het meisje op de heup een subcutane bloeduitstorting gekregen, ter groote van een handpalm. Op den linker arm een even grootte bloeding maar niet na een trauma. Het bloeden uit den mond is nog niet opgehouden.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 5.470.000; hgb. = 92 %; W.bl. = 7.562; Bloedpl.: slechts enkele per preparaat.

Nabloeding = 4½ min.; Stoll. = normaal; Retractie = ontbrekend.

Leucocytenformule: N. = 52.6 %; E. = 2.2 %; Mestc. = 0 %; L. = 42 %; Monoc. = 3 %; Pathol. L. = 0.2 %.

Geen abnormale bloedpl.

Na dezen datum zie ik dit meisje herhaaldelijk. Voortdurend gebruikt ze arsenicum, in stijgende dosis, nooit is ze geheel vrij van bloedingen. Ze voelt zich altijd goed, ze kan haar werk goed doen.

Korte samenvatting. Een chronische m. WERLHOFII ontstaan in aansluiting met een herenting. Uit de beschrijving, die het meisje geeft blijkt, dat bij deze herinenting infectie is ontstaan. Deze infectie zal ongetwijfeld als aetiologisch moment een groote rol gespeeld hebben.

XI. W. v. B., jongen, 11 jaar oud, patiëntje van Dr. D. VAN DEN BERGH.

11-5-'20. *Anamnese*: Op 5 jarigen leeftijd heeft hij roodvonk, mazelen en kinkhoest gehad. Het vorige jaar had het kind op eens blauwe plekken (geen bulten) op de beenen, ter grootte van een gulden. Ze verdwenen spontaan na eenigen tijd. In Januari '20 kreeg hij ze weer opnieuw op de beenen v.n.l. strekzijde (geen temperatuursverhooging). Sindsdien is hij

nooit vrij van blauwe plekken. Zoodra hij zich maar even stoot komt er op die plaats een groote blauwe vlek, ook na krabben. Nooit heeft hij last van slijmvliesbloedingen. Hij voelt zich altijd goed.

Een zusje heeft precies hetzelfde sinds verleden jaar winter. Familieanamnese: geen bloeders.

Status praesens: Goed uitziende jongen, regelmatig gebouwd. Geen afwijkingen aan de organen. Diverse ecchymosen op de beenen, cutaan en subcutaan, enkele op de armen, v.n.l. strekzijde. Enkele petechiale bloedingen op den rechterarm. Urine normaal. PIRQUET +.

Bloedonderzoek:

R. bl. = 4.915.000; hgb. = 90%; W. bl. = 8.687; Bloedpl. = 403.030;

Nabloeding = 2 min.; Stoll. = normaal; Retractie: begint onmiddellijk uit 0.6 c.M³. bloed wordt 0.3 c.M³. serum geperst). Stuwing geeft na 7 min. talrijke petechiale bloedinkjes.

Leucocytenformule. N. = 49.8%; E. = 4.6%; Mestc. = 1.2%: L. = 40.8%; Monoc. = 3.4%; pathol. L. = 0.2%.

Vele bloedpl. zijn wat grooter dan normaal, bijna allen zijn zeer spaarzaam gegranuleerd, enkele hebben geen granula en zien er uit als kleine ronde schijfjes, fletsrood gekleurd.

Korte samenvatting. Een chronisch intermitteerende m. WERLHOFII, verloopende zonder slijmvliesbloedingen, met familiaire verhoudingen. Tot mijn spijt was ik niet in de gelegenheid het zusje te onderzoeken. Sprekende in den geest van GLANZMANN zou ik hier moeten spreken van een m. WERLHOFII *simplex,* omdat slijmvliesbloedingen ontbreken.

XII. J. B., jongetje, 2½ jaar oud. Polikliniek Prof. DE BRUIN.

18-12-'17. *Anamnese.* Het kind hoest erg, slijm komt daarbij niet in den mond; wil niet eten gedurende de laatste maanden. De ontlasting is ongeregeld. Het is de moeder reeds lang opgevallen, dat het buikje zoo dik wordt. Meestal ziet het kind erg wit, soms *blauwachtig.*

De moeder heeft 8 kinderen in leven, 3 kinderen zijn gestorven, één aan kliertuberculose, één aan een „uitterende ziekte", één aan een bloedspuwing na een kinkhoest aanval. Vijf kinderen zijn doodgeboren, 4 keer had de moeder een abortus.

Status praesens. Patiëntje ziet anaemisch; Rachitis. Palpabele lever en milt. Geen tussis.

4-2-19. Patiëntje komt thans weder op de polikliniek, omdat het vol zit met blauwe vlekken. Het kind is overigens niet ziek, speelt en eet goed. Klaagt niet over pijn bij opnemen; een enkele maal heeft het pijn in de beentjes. De bloedingen zijn ontstaan zonder bekende oorzaak.

Status praesens. Het kind maakt geen zieken indruk, de slijmvliezen zijn

niet anaemisch. Algemeene voedingstoestand matig. Groote fontanel nog niet geheel gesloten. Tong en pharynx vertoonen geen afwijkingen. Het geheele lichaam is bedekt met talrijke petechiale cutane bloedingen. Er tusschen in bevinden zich enkele blauwe plekken zoo groot als een rijksdaalder, v.n.l. aan de onderbeenen. Aan cor en pulmonen zijn geen afwijkingen, de milt is duidelijk palpabel, de lever is even te voelen. Urine normaal, temp. 37.3° C.

Bloedonderzoek: R.bl. = 5.460.000; hgb. = 60 %; W.bl. = 6000; Bloedpl. = 70.000; Stoll. = normaal; Nabloeding = 5 min.; Therapie: As.

De moeder komt met het kind niet terug. Op mijn verzoek komt ze in April 1920 nog eens met het kind. Ze vertelt, dat het kind na eenige dagen beter was geworden en nadien nooit meer bloedingen gehad heeft. Een bloedonderzoek staat ze niet toe, zoodat ook de WASSERMANN'sche reactie niet gedaan kan worden.

Korte samenvatting. Een geval van acuten m. WERLHOFII zonder bekend aetiologisch moment.

XIII. A. W. zuigeling, onmiddellijk na de geboorte opgenomen op de couveuze afd. van Prof. VAN ROOY, op 4-3-'20.

Het kind weegt, evenals het tweelingszusje, 1400 gram en is $\pm 2^1/_2$ maand te vroeg geboren.

Uit de anamnese van de moeder blijkt, dat deze nog 4 andere kinderen heeft, waarvan de 3 jongsten rachitis hebben. De moeder had geen miskramen. Van lues is niets bekend.

Op 6-3-'20 krijgt het kind een parotitis sinistra purulenta, die geincideerd wordt.

Status praesens op 27-5-'20. Bleek, mager kindje, opgezet buikje, ingezonken fontanel. In het gezicht onder de huid een drietal bloedingen zoo groot als een gulden, evenzoo enkele op den rug.

De milt en lever zijn palpabel. Temp. = normaal.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 1.582.000; hgb. = 53 %; W.bl. = 31.918; Bloedpl. = 15.820; Nabloeding = 19 min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal.

Leucocytenformule: N. = 13 %; E. = 0.2 %; Mestc. = 0 %; L. = 82.2 %; Monoc. = 1 %; Myelocyten = 2.8 %; pathol. L. = 0.8 %.

Op 500 witte cellen komen 63 normoblasten en 7 megaloblasten voor.

CABOT'sche ringen, polychromatophilie, anisocytose, poikilocytose, basophiele korreling der roode bloedlichaampjes.

4-6-'20. De bloedingen zijn iets verbleekt. Geen nieuwe bloedingen.

Bloedonderzoek:

R. bl. = 1.650.000; hgb. = 54 %; W. bl. = 30.240; Bloedpl. = 6.600; Nabloeding = 20 min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal.

Leucocytenformule: N. = 16.4 %; E. = 0 %; Mestc. = 0 %; L. = 77 %; Monoc. = 0.6 %; Myelocyten = 2.4 %; Promyelocyten = 0.6 %; Myeloblasten = 0.6 %; pathol. L. = 0.4 %.

Op 500 witte cellen komen 70 normablasten en 10 megaloblasten voor.

9-6-'20. De bloedingen hebben nog steeds een fletsblauwe kleur, geen nieuwe bloedingen. De milt is duidelijk grooter geworden, de lever ook.

Bloedonderzoek: R. bl. = 1.185.000; hgb. = 58 %; W. bl. = 40.375; Bloedpl. = 9.124; Nabloeding = 20 min.; Stoll. en retractie = normaal.

Leucocytenformule: N. = 17.3 %; E. = 0.3 %; Mestc. = 0 %; L. = 77.6 %; Monoc. = 2.7 %; Myeloc. = 1 %; pathol. L. = 1.3 %.

Op 300 witte cellen komen 35 normoblasten en 4 megaloblasten voor.

Polychromatophilie, Anisocytose, poikilocytose, basophiele korreling der roode bloedlichaampjes. De meeste bloedplaatjes hebben een zeer spaarzame granulatie evenals op 27 Mei en 4 Juni.

24-7-'20. Er zijn enkele nieuwe ecchymosen in het gezicht (subcutaan) bijgekomen. De oude bloedingen hebben nog dezelfde kleur.

Bloedonderzoek: R. bl. = 1.280.000; hgb. = 56 %; W. bl. = 87.500; Bloedpl. = 8.960; Nabloeding: na een uur nog doorbloedend (volgens mededeeling van de zuster, bloedde het wondje den volgenden morgen nog). Stoll. = normaal; Retractie = ?

Leucocytenformule: N. = 15 %; E. = 7 %; Mestc. = 0.4 %; L. 67 %; Monoc. = 1.2 %; pathol. L. = 0.8 %; Neutr. myeloc. = 7.6 %; Eos. myeloc. = 0.2 %; Basoph. myeloc. = 0.2 %; Promyeloc. = 0.2 %; Myeloblasten = 0.2 %.

Op 500 witte cellen komen 217 normoblasten en 2 megaloblasten voor.

Polychromatophilie, Anisocytose, poikilocytose, basophiele korreling der roode bloedlichaampjes. Een groot aantal roode bloedl. met CABOTSCHE ringen. JOLLY-lichaampjes. De bloedpl. als bij vorig onderzoek.

Het wondje gemaakt bij het vorig onderzoek is nog als een blauw vlekje te zien. Milt en lever zijn zeer sterk in omvang toegenomen. Het kind succombeert enkele dagen later. Obductie geweigerd.

Korte samenvatting. Men kan in dit geval spreken van purpura bij een ziektebeeld, dat veel symptomen gemeen heeft met anaemia pseudoleukaemica infantum (v. JAKSCH), doch misschien veroorzaakt is door een sepsis?? Temperatuursverhooging was bijna steeds afwezig. Voor lues bestaan geen aanknoopingspunten. Het tweelingszusje is voorspoedig opgegroeid.

XIV. J. M. A. (meisje), 8 maanden oud. Opgenomen in de kinderkliniek B. G. afd. Prof. DE BRUIN.

Anamnese op 23-3-'20.

Het kind is altijd kortademig geweest; sinds de laatste dagen is deze

kortademigheid toegenomen, het kind is telkens benauwd, af en toe wat koortsig. Onregelmatige defaecatie. Het hoest veel.

Voeding: 8 streepjes melk + 4 streepjes water + griesmeel.

De familie anamnese leert geen bijzonderheden.

Status praesens. In het gezicht is 't kind vrij dik, maar op het lichaam vrij mager. Er is dyspnoe, neusvleugel ademen. Geen cyanose, het kind maakt een tamelijk zieken indruk. Fontanel $\pm$ 4 $\times$ 4 cM., niet bombeerend, niet ingevallen. Craniotabes.

Tanden: ontbreken. Mond en keel: wat rood en gezwollen. Micropolyadenie.

Hart: normaal; longen: diffuse bronchitis, beiderzijds achter vochtige en klinkende rhonchi.

Lever: 2 vingers onder den ribbenboog. Milt: even palpabel. Urine: eiwit en suiker —, aceton +, in het sediment geen afwijkingen.

PIRQUET —, MANTOUX —, WASSERMANN —.

De resultaten van het bloedonderzoek deden de diagnose stellen op: Anaemia pseudoleukaemica infantum (v. JAKSCH).

Tot Juni 1920 maakt het kind herhaaldelijk bronchitides en bronchopneumonieën door.

1-6-'20. Na een zeer licht trauma heeft het kind een groot haematoom op het voorhoofd.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 2.855.000; hgb. = 48 %; W.bl. = 20.000; Bloedpl. = 17.130.

Leucocytenformule: N. = 34 %; E. = 3.4 %; Mestc. = 0 %; L. = 58.4 %; Monoc. = 1 %; Myeloc. = 2.4 %; pathol. L. = 0.4 %.

Op 500 witte cellen komen 7 normoblasten en 2 megaloblasten voor.

Polychromatophilie, anisocytose, poikilocytose, basophiele korreling der roode bloedlich. CABOT'sche ringen.

12-6-'20. In de longen zijn thans geen afwijkingen. In het gezicht hier en daar petechiale subcutane bloedinkjes evenzoo op het linker armpje (strekzijde). Het kind is zeer anaemisch geworden. De milt is thans duidelijk vergroot.

14-6-'20. Neusvleugelademen. Rechts naast het sternum verkorting en enkele klinkende rhonchi.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 2.040.000; hgb. = 45 %; W.bl. = 18.156: Bloedpl. = 4.080; Nabloeding = 2½ min.: Stoll. = normaal; Retractie = normaal;

Leucocytenformule: N. = 32.4 %; E. = 1 %; Mestc. = 0.2 %; L. = 59.4 %; Monoc. = 5.4 %; pathol. L. = 0.2 %; Myeloc. = 1.2 %; Myelobasten = 0.2 %.

Op 500 witte cellen komen 97 normoblasten en 31 megaloblasten voor. Polychromatophilie, anisocytose, poikilocytose, basophiele korreling der roode bloedlich. CABOT'sche ringen.

21-6-'20. Bloedinkje aan de onderlip. Urine: eiwit +. Sediment: uraten.

5-7-'20. Oedeem van de oogleden.

7-7-'20. Oedeem van de voetjes. Urine: geen afwijkingen.

10-7-'20. Enkele petechiale bloedinkjes op den buik.

20-7-'20. Geen nieuwe bloedingen.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 2.190.000; hgb. = 57 %; W.bl. = 6.843; Bloedpl. = 20.805; Nabloeding = 7 min.; Stoll. = normaal; Retractie = zeer gering.

Leucocytenformule: N. = 19 %; E. = 1.6 %; Mestc. = 0.8 %; L. = 73.6 %; Monoc. = 1.8 %; Myeloc. = 0.4 %.

Op 500 witte cellen komen 45 normoblasten en 1 megaloblast voor.

Polychromatophilie, anisocytose, poikilocytose, basophiele korreling der roode bloedlichaampjes. Enkele JOLLY-lichaampjes.

3-8-'20. Urine: geen afwijkingen. Oedeem van het aangezicht. Lever en milt nog palpabel evenals vroeger.

18-8-'20. Bronchopneumonie.

24-8-'20. Geen nieuwe bloedingen.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 2.035.000; hgb. = 57 %; W.bl. = 11.656; Bloedpl. = 20.350; Nabloeding = 4 min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal.

Leucocytenformule: N. = 34.8 %; E. = 1.2 %; Mestc. = 0 %; L. = 61 %; Monoc. = 2.4 %; Myeloc. = 0.4 %.

Op 500 witte cellen komen 45 normoblasten voor.

Polychromatophilie, anisocytose, poikilocytose. basophiele korreling der roode bloedlichaampjes. Enkele CABOT'sche ringen.

De bloedplaatjes vertoonen bij dit kind bij boven medegedeelde onderzoeken, geen afwijkingen in vorm of bouw.

3-9-'20. Bloedinkje aan de binnenzijde van de bovenlip.

16-9-'20. Algemeene toestand zeer slecht; zeer anaemisch.

Diffuse bronchitis. Lever: 2 à 3 vingers onder den ribbenboog. Milt: 2 vingers; is vast van consistentie.

In het gezicht enkele zeer bleek blauwroode vlekjes.

Ontslagen op verzoek. *Therapie:* Liq. arsenic. fowleri in steigende dosis en tinct. ferri. pomata. Hoogtezon. Gewicht bij opname: 5530 gr.; bij ontslag: 4640 gr.

Korte samenvatting. Men kan deze purpura opvatten als purpura bij een patiëntje met anaemia pseudolenkaemica infantum (v. JAKSCH) met sterke thrombopenie.

XV. Fr. (oud 9 mnd.), opgenomen in de kinderkliniek B. G., afd. Prof. DE BRUIN, lijdende aan Anaemia pseudoleukaemica infantum (v. JAKSCH).

29-6-'20. Geen bloedingen.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 2.410.000; hgb. = 40 %; W.bl. = 42.500; Bloedpl. = 14.942; Nabloeding = 4 min.

Leucocytenformule: N. = 36.6 %; E. = 2.4 %; Mestc. = 1.4 %; L. = 45.4 %; Monoc. = 5.4 %; pathol. L. = 0.2 %; Neutr. myeloc. = 7 %; Eos. myeloc. = 0.4 %; Promyeloc. = 0.6 %; Myeloblasten = 0.4 %; op 500 witte cellen komen 199 normoblasten en 2 megaloblasten voor.

Polychromatophilie, basophiele korreling, anisocytose, poikilocytose der roode bloedlich. Geen afwijkingen der bloedplaatjes.

7-7-'20. Geen bloedingen.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 3.995.000; hgb. = 41 %; W.bl. = 46.562; Bloedpl. = 63.920; Nabloeding = 4 min.; Stoll. = normaal; Retractie = ontbrekend.

Leucocytenformule: N. = 36.6 %; E. = 2.2 %; Mestc. = 0.4 %; L. = 48.8 %; Monoc. = 5.8 %; pathol. L. = 0.2 %; Neutr. myeloc. = 4.8 %; Eos myeloc. = 0.6 %; Myeloblasten = 0.6 %; Promyeloc. = 0 %; op 500 witte cellen komen 132 normoblasten en 5 megaloblasten voor.

Geen afwijkingen van de bloedpl., de roode bloedl. zijn als bij vorig onderzoek.

Korte samenvatting. Een geval ongeveer gelijk aan dat vermeld onder XIV, derhalve een anaemia pseudoleukaemica infantum (v. JAKSCH) met sterke thrombopenie doch zonder bloedingen.

XVI. A. B., ruim 2 jaar oud, opgenomen in de kinderkliniek B.G., afd. Prof. DE BRUIN.

Anamnese op 2-8-'20.

Sinds 4 maanden heeft het kind op verschillende plaatsen van het lichaam blauwe vlekken. Ziek was het er niet van. Het is ongemerkt begonnen, zonder koorts. Nu heeft het de laatste week ook kleine roode vlekjes en sinds dien is ze wel ziek, hangerig, koortsig, de laatste drie dagen is de urine bloederig. Vooral 's avonds is de koorts hoog. Het is altijd een bleek meisje geweest, maar nooit was zij ziek. Ook hoest zij de laatste week, giert er bij en geeft slijm op.

Geboorte: normaal, de familie anamnese geeft geen bijzonderheden.

Status praesens. Het meisje maakt een licht zieken indruk, ziet zeer bleek met anaemische slijmvliezen. Geen icterus, geen cyanose. Geen rachitis.

Huid: vooral in het gezicht, in den hals, op de bovenste en onderste extremiteiten bevinden zich talrijke bloedinkjes van speldeknop- tot erwtgrootte. De kleur van de meeste is helderrood met een wit puntje in het midden. Sommige verbleeken, sommige zijn iets verheven boven het huidniveau. Zoowel op de strek- als op de buigzijde der ledematen is de uitbreiding even groot. Op borst en rug ontbreken de bloedingen bijna geheel. In de rechter lies is een ecchymose zoo groot als een rijksdaalder.

Op het linker ooglid (conjunctiva) en op het wangslijmvlies zijn enkele

bloedinkjes ter grootte van een erwt. Op de lippen zijn resten van bloedingen zichtbaar, sommige met korstjes bedekt.

Tandvleesch: niet gezwollen. Gebit: volledig.

Klierzwellingen: achter den m. sternocleidomastoideus.

Hart en longen: geen afwijkingen.

Buik: lever even palpabel, milt niet.

Urine: eiwit —, suiker —, aceton —.

Sediment: enkele roode bloedlich., epitheelcellen en enkele leucocyten

Faeces: bloed +.

Temperatuur: 39° C.

Na 8 minuten stuwing van den bovenarm treden enkele petechiale bloedinkjes op.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 2.415.000; hgb. = 52 %; W.bl. = 3.500.

Bloedpl.: bij het doorzoeken van 4 bloedpreparaten slechts één gezien, fletsrood gekleurd met centraal enkele granula.

Nabloeding = 3½ min.; Stoll. = normaal; Retractie = vertraagd (uit 0.8 cM³. bloed, zet zich 0.25 cM³. serum af).

Leucocytenformule: N. = 1.4 %; E. = 0 %; Mestc. = 0 %; L. = 97 %; Monoc. = 1 %; pathol. L. = 0.4 %.

Geen myelocyten, geen myeloblasten, geen kernhoudende roode bloedlich., geen polychromatophilie, geen anisocytose of poikilocytose of basophiele korreling. Van de 7 neutrophiele leucocyten zijn 3 staafkernige met degeneratie verschijnselen van het protoplasma.

3-8-'20. In het gezicht zijn weder bloedinkjes bijgekomen; het meisje maakt een veel zieker indruk dan gisteren.

De ademhaling is licht steunend. Longen: links achter onder iets verkort met iets verscherpt ademen. Temp.: 40.6° C.

4-8-'20. Talrijke nieuwe bloedingen met een wit puntje in het midden. Longen: demping links achter onder; milt: niet palpabel; temp.: 40.8° C.

5 en 6-8-'20. Algemeene toestand hard achteruitgaande, hier en daar ook op den romp nieuwe bloedingen.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 2.110.000; hgb. = 42 %; W.bl. = 1.406; Bloedpl. = totaal afwezig; Nabloeding = ½ min.; Stoll. = normaal; Retractie = ?.

Leucocytenformule: N. = 6.6 %; E. = 0 %; Mestc. = 0 %; L. = 92 %; Monoc. = 0.6 %; pathol. L. = 0.8 %; myelocyten en myeloblasten ontbreken. In 4 preparaten totaal één polychromatophiel rood bloedlich. gezien. Stuwing: onmiddellijk enkele ecchymosen.

7-8-'20. Vooral op het rechter beentje zijn nieuwe bloedingen zoo groot als een gulden zichtbaar. In lichten graad oedeem van de voetjes. Hart: geen afwijkingen. Longen: verkorting van den geheelen linker kant (achter), vooral in den oksel. Overal vochtige en klinkende rhonchi, het sterkst in den oksel. Aldaar ook aanduiding van bronchiaalademen.

Lever: vergroot 3 vingers onder den ribbenboog. Milt: niet palpabel.

Urine: als op 2 Aug. Temp.: 40.9° C.

8-8-'20. Het meisje is in den vroegen morgen plotseling gesuccombeerd.

Tijdens het leven werd bloed afgenomen voor bloedcultuur; door een ongelukkig toeval mislukte deze cultuur.

Sectie verslag (Dr. M. STRAUB).

In de huid, het hart, de longen, de maag, den darm, het peritoneum, in het linker nierbekken overal bloedingen: haemorrhagische diathese.

Macroscopisch zijn er geen verdere afwijkingen. Geen troebele organen; de milt follikels zijn wat vergroot. Het beenmerg is bleek.

Microscopisch zitten alle organen vol met coccen-embolieën. De miltfollikels vertoonen in hun centrum groote cellen met eosinophiel protoplasma *(lichte infectie milt)* met wat necrose.

Diagnose: *Sepsis.*

Beenmerg: coccenhoopen in plekken zonder kernkleuring en met fibrine. Weinig bloed-, veel vetcellen.

Korte samenvatting. Het betreft hier een geval van sepsis met het bloedbeeld van een aplastische anaemie.

XVII. J. C. W., meisje, 12 jaar oud, opgenomen in de kliniek van Prof. SNAPPER.

Anamnese op 9-9-'20.

Sinds een klein jaar heeft het telkens blauwe vlekken, groote en kleine, over het geheele lichaam. In het eerst waren de vlekjes uitsluitend gelocaliseerd op de beenen, daarna kreeg het ze ook op armen, romp, hals, gezicht. Jeuk heeft het nooit gehad, nooit is het ziek geweest. Tot aan den dag van opname is het naar school geweest. Het meisje klaagt altijd wel over hoofdpijn, heeft ook vaak neusbloedingen (soms drie maal per week in hevige mate), die moeilijk te stelpen zijn. Dikwijls is het duizelig. Slechte eetlust, ontlasting geregeld.

Het meisje is gauw moe en werd den laatsten tijd veel magerder, nooit had het buikpijn, nooit gewrichtspijnen, nooit bloederige urine. De familie anamnese leert geen bijzonderheden. Thuis is de woningtoestand zeer slecht, het eten bestaat uit groenten en aardappelen met vet.

Zes weken geleden had zij in den nek een abces, veroorzaakt door pediculosis.

Status praesens. Patiëntje is compos mentis, maakt geen zieken indruk; normale voedingstoestand; is klein voor haar leeftijd, niet anaemisch, geen icterus, geen cyanose. Micropolyadenie. Temp. 37.9° C.

Mond-tongslijmvlies gezwollen en rood, talrijke bloedinkjes (erwtgroot tot speldeknopgroot). Gezwollen tonsillen. Het interdentale tandvleesch is het sterkst gezwollen en met een vuil grijs beslag bedekt.

Op de linkerzijde van het verhemelte een geel wit puntje. Het gebit is zeer slecht.

Hart: aan de punt een systolische souffle, gespleten 1^0 toon.

Longen: normaal.

Buik: over het geheel iets opgezet, nergens drukpijnlijk. Lever en milt zijn niet palpabel.

Over het geheele lichaam verspreid talrijke bloedinkjes (van speldeknopgroot tot erwtgroot), het grootste aantal op de extremiteiten. Van een symmetrische verspreiding blijkt niets. Diverse diffuse verkleuringen wijzen op subcutane bloedingen. Geen bloedingen in de retinae.

Urine: eiwit —, suiker —, diazo-reactie —, urobiline +, aceton —, galkleurstof —.

13-9-'20. Stomatitis. Patiënt bloedt voortdurend uit den mond.

15-9-'20. Status idem. Sinds opname heeft patiënt voortdurend koorts (hoogste temp. 39.8° C., laagste 37.3° C.).

Bloedonderzoek:

R.bl. = 4.735.000; hgb. = 90 %; W.bl. = 6.750; Bloedpl. = 123.110; Nabloeding = $^1/_2$ min.; Stoll. = normaal; Retractie = volkomen na $^1/_2$ uur; Stuwing: na 12 min. talrijke petechieën.

Leucocytenformule: N. = 74.4 %; E. = 4.2 %; Mestc. = 0.4 %; L. = 18.6 %; Monoc. = 2.2 %; pathol. L. = 0.2 %.

22-9-'20. Stomatitis veel verbeterd. Weer zeer vele bloedcoagula in den mond, heftige bloeding uit het tandslijmvlies.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 3.580.000; hgb. = 85 %; W.bl. = 15.843; Bloedpl. = 171.840; Nabloeding = 3 min.; Stoll. = normaal; Retractie = volkomen. Na stuwing treden enkele petechiën op.

Leucocytenformule: N. = 69.4 %; E. = 3.8 %; Mestc. = 0.8 %; L. = 23.2 %; Monoc. = 2.2 %; pathol. L. = 0.6 %.

4-10-'20. Geen nieuwe bloedingen.

Stomatitis belangrijk verbeterd. Alleen 's avonds nog subfebriele temperatuur.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 4.165.600; hgb. = 87 %; W.bl. = 9.562; Bloedpl.: een enkele per uitstrijkpreparaat; Nabloeding = 11 min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal.

Leucocytenformule: N. = 66.2 %; E. = 6.8 %; Mestc. = 0.6 %; L. = 23.4 %; Monoc. = 2.8 %; pathol. L. = 0.2 %.

6-10-'20. Nieuwe petechiale bloedingen in den hals. Bloeding van het tandvleesch.

7-10-'20. Na stuwing treden talrijke petechiën op.

14-10-'20. De laatste dagen voortdurend bloed in de ontlasting.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 4.455.000; hgb. = 85 %; W.bl. = 9781; Bloedpl. = 4.010; Nabloeding = 40 min.; Stoll. = normaal; Retractie = zeer gering.

Na stuwing weer diverse bloedinkjes.

Leucocytenformule: N. = 73.2 %; E. = 3.6 %; Mestc. = 0.4 %; L. = 20 %; Monoc. = 2 %; pathol. L. = 0.8 %.

De meeste bloedpl. komen overeen met de normale in kleur en grootte, alleen enkele zeer groote bloedplaatjes, waarvan één de lengte heeft van 4 × de middellijn van een rood bloedlichaampje en de breedte van $^1/_3$ middellijn daarvan.

16-10-'20. Darmbloeding opgehouden. Miltbestraling volgens de methode van STEPHAN (Dr. N. Voorhoeve). Stuwingsproef valt positief uit.

20-10-'20. Een groot aantal nieuwe petechiale bloedingen v.n.l. op plaatsen waar kleedingstukken gekneld hebben b.v. onder de kousenbanden.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 4.475.000; hgb. = 80 %; W.bl. = 9.593; Bloedplaatjes: slechts enkele per preparaat, de meeste zijn iets grooter dan normaal; Nabloeding = $4^1/_2$ min.; Stoll. = normaal; Retractie = zeer gering. Stuwing geeft bloedinkjes.

Leucocytenformule: N. = 70.7 %; E. = 7.7 %; Mestc. = 0 %; L. = 16.7 %; Monoc. = 5 %.

Geen bloed in de faeces of urine.

Nieuwe petechiën op de beenen, vooral op de plaatsen, waar de kousenbanden knellen.

20-10-'20. Ontslagen.

Patiëntje heeft van 17 tot en met 27 Sept. om den anderen dag intraveneuse injecties gehad van 10 % NaCl oplossing (5 cM^3.).

Korte samenvatting. Een geval van chronischen intermitteerenden m. WERLHOFII gecompliceerd met een stomatitis. Het is niet mogelijk hier een aetiologisch moment aan te wijzen.

XVIII. C. S. 10 jaar oud (jongetje). Polikliniek Prof. SNAPPER.

Anamnese op 19-5-'20. Van jongs af aan sukkelt het kind met keelontstekingen. Verleden jaar Juni kreeg het een aanval van heftige buikpijn, met temperatuursverhooging, bloedbraken. Zijn gezicht en de rest van het lichaam zaten vol met petechiale bloedingen. Na enkele dagen werd hij geel, ook het wit van zijn oogen. De ontlasting was zwart, de urine zeer donker van kleur. Nadien heeft hij verschillende dergelijke aanvallen gehad, altijd beginnende met buikpijn. Neusbloedingen heeft hij nooit gehad, wel heeft hij gauw blauwe plekken. Wondjes genezen slecht. De geelzucht treedt bij elken aanval op. Hij hoest veel, eet slecht.

De grootmoeder van moederszijde had als meisje telkens den mond vol met bloed, soms heele stukken. Een neefje (ook van moederszijde) had opeens het lichaam vol met bloedingen en was 14 dagen daarna overleden.

Bovengenoemde grootmoeder had ook telkens bloedingen in het gezicht.

Status praesens. Magere tengere jongen, bleek uiterlijk. Enkele petechiën op het harde verhemelte.

Geen afwijkingen aan de organen. Urine normaal.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 5.240.000; hgb. = 95 %; W.bl. = 7.781: Bloedpl. = 461.120; Nabloeding = 1½ min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal (uit 0.4 c.M³. bloed zet zich 0.2 c.M³. serum af).

Stuwingsproef: na enkele minuten treden talrijke petechiën op.

Leucocytenformule: N. = 56.4 %; E. = 2.6 %; Mestc. = 0.2 %; L. = 36.4 %; Monoc. = 3.2 %; Myelocyten = 1.2 %.

Korte samenvatting. Hoewel ik niet in de gelegenheid was dit jongetje tijdens een aanval te observeeren, meen ik toch de diagnose purpura Henochii te mogen stellen.

Als aetiologisch moment zal men zich naar alle waarschijnlijkheid moeten denken een angina. Interessant is, dat de grootmoeder ook last had van bloedingen en een neefje overleden is aan purpura.

XIX. G. K., jongen, 10 jaar oud, opgenomen op de afdeeling van den Geneesheer-Directeur B.G., Dr. Stumpff.

Anamnese. Op 5 jarigen leeftijd heeft hij diphtherie gehad en is 5 maanden in W. G. verpleegd, waarschijnlijk alleen als bacillendrager. Nooit heeft men bemerkt, dat hij bijzonder spoedig blauwe plekken kreeg of een wondje lang nabloedde. Ongeveer 20 Sept. '20 merkte de moeder, dat pat. wat hangerig was, over koude klaagde. Geen keelpijn, geen diarrhee. De toestand verergerde niet. Op 27 Sept. had hij enkele blauwe vlekjes op zijn handen en in zijn gezicht. Koorts was toen nog afwezig. 's Avonds kreeg pat. een heftige neusbloeding en werd daarom naar het B.G. vervoerd.

28-9-'20. *Status praesens,* (waarvan ik alleen het belangrijkste vermeld). Ziet vrij bleek en vertoont in het gezicht vrij veel, op beide armen en vooral op het rechterbeen zeer veel puntgroote tot erwtgroote bloedinkjes, in de huid gelocaliseerd. Enkele zijn reeds wat verbleekt. Ook aan de lippen zijn verschillende bloedingen zichtbaar, en op het wangslijmvlies links één ter grootte van een gulden.

In den fundus oculi geen bloedingen. Vrij sterke epistaxis uit beide neusgaten, die slechts tot staan te brengen is na adrenaline-tamponnade.

Intermitteerende temperatuur.

Urine: eiwit (spoortje); urobiline (spoortje); Diazo-reactie (sterk positief). Geen vormelementen in het sediment.

Bloedonderzoek:

29-9-'20. R.bl. = 3.585.000; hgb. = 69 %; W.bl. = 9.718; Bloedpl.: ont-

breken bijna totaal; Nabloeding: na 20 min. bloedt het wondje nog steeds door; Stoll. = normaal; Retractie = bijna geheel ontbrekend. Bij stuwing treden onmiddellijk talrijke petechiale bloedinkjes op.

Leucocytenformule: N. = 75 %; E. = 0 %; Mestc. = 0 %; L. = 23.2 %; Monoc. = 0.8 %; pathol. L. = 0.8 %; Neutr. myeloc. = 0.2 %; Vrij sterke verschuiving naar links.

Op 29 Sept. wordt intraveneus 6 cM³. 10 % NaCl ingespoten en in het rechter dijbeen 40 cM³. kalzine (MERCK).

1-10-'20. Wederom 6 cM³. 10 % NaCl intraveneus.

2-10-'20. De bloedingen staan sinds gisteren. Uit het bloed worden streptococcen gekweekt (streptococcus haemolyticus?). Milt: thans even palpabel. In het bloed: normoblasten en nog sterkere verschuiving naar links. Veel meer bloedplaatjes. 3 Oct. Hetzelfde bloedbeeld. 4 Oct. Miltbestraling volgens STEPHAN door Dr. N. VOORHOEVE. Op 3 en 4 Oct. intraveneuse injectie van 300 mgr. trypaflavine. Pat. ziet geel waarschijnlijk van de trypaflavine.

Diazo-reactie negatief reeds sinds 2 Oct.

De stollingstijd van het bloed was vóór de bestraling 12 min.. 6 uur nà de bestraling 6 min.

5-10-'20. Oct. Milt: palpabel. Geen nieuwe bloedingen.

Bloedonderzoek:

6-10-'20. R.bl. = 2.030.000; hgb. = 37 %; W.bl. = 6.562; Bloedpl. = 462.840; Nabloeding = 3½ min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal.

Leucocytenformule: N. (Staafv. + jeugdvormen) = 24.4 %; N. (gesegmenteerde) = 24 %; E. = 0.8 %; Mestc. = 0 %; L. = 41.2 %; Monoc. = 6 %; pathol. L. = 2.4 %; Myeloc. = 1.2 %.

Op 250 witte cellen komen 3 normoblasten voor. Lichte polychromatophilie der roode bloedl., een enkel zeer groot bloedpl. (ter grootte van een rood bloedl.).

De temp. is niet hooger dan 38° C. Algemeene toestand is verbeterd.

14-10-'20. Temp. weer wat hooger. Abces aan rechter onderkaak, uitgaande van de 1⁰ molaris, die carieus is.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 3.085.000; hgb. = 65 %; W.bl. = 5.313; Bloedpl. = 431.900; Nabloeding = ½ min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal (uit 0.8 c.M³. bloed zet zich 0.4 c.M³. serum af).

Leucocytenformule: N. (staafvormige) = 9.8 %; N. (gesegmenteerde) = 18.4 %; E. = 2.4 %; Mestc. = 0.2 %; L. = 58.8 %; Monoc. = 7.2 %; pathol. L. = 0.8 %.

15-10-'20. Extractie van tand en incisie van het tandvleesch, vrij veel pus, waarin bij den Gezondheidsdienst géén streptococcus haemol. gevonden wordt. De temp. blijft daarna verhoogd. Pat. krijgt pijn in het rechter bovenbeen op de plaats van injectie.

20-10-'20. Duidelijke fluctuatie, flinke incisie. Vrij veel dikke groene pus, waarin door den Gezondheidsdienst typhus-bacillen worden gevonden. Abces geneest vlug. Temp. daarna normaal.

FICKER: zoowel voor typhus als voor paratyphus A en B negatief.

7-11-'20. Temp. blijft normaal. Geen afwijkingen. Bloed ongeveer normaal.

13-11-'20. Pat. als hersteld ontslagen.

Korte samenvatting. Een geval van septichaemie met huidbloedingen, dat een zeer gunstig verloop heeft. De vondst van typhus bacillen staat hierbij geheel op zichzelf, zoodat de behandelende collega J. VAN TILBURG en ik meenden de diagnose septichaemie te moeten stellen. Ook hier hadden verschillende bloedingen een wit puntje in het midden. De waarde van de miltbestraling kan hierbij natuurlijk niet vastgesteld worden.

XX. W. P. jongen, oud 4 jaar, opgenomen in de kinderkliniek B. G. afd. Prof. DE BRUIN.

Anamnese op 22-1-'21. Sinds 4 maanden klaagt het kind over buikpijn. Telkens krijgt het steken in den buik, soms gaat de pijn over als het gebraakt heeft. Ondanks het feit, dat het kind flink at, werd het steeds bleeker en magerder. Den laatsten tijd is het koortsig, rillerig. Toen hij 14 maanden oud was heeft hij mazelen en longontsteking gehad. De moeder vindt, dat zijn buikje daarna dikker is geworden. Huid- of neusbloedingen heeft hij nooit gehad. Hoest niet. De urine zag eenigen tijd geleden erg troebel, maar niet rood. De ontlasting is geregeld; nooit merkte de moeder iets van darmbloedingen. De moeder heeft nog 2 andere kinderen, waarvan de eene sukkelt met „klieren" op de oogen. De familie anamnese geeft verder geen bijzonderheden.

Status praesens. Patiëntje is compos mentis, wasachtig bleek gezicht. Het is een mager ventje met zeer anaemische conjunctivae en anaemisch verhemelte. Geen cyanose, geen dyspnoe, geen icterus, geen oedemen.

Pols: 120, regelmatig, aequaal, slap.

Klierzwellingen: submaxillair, achter den M. sternocleidomastoideus, inguinaal.

Thorax: wijde onderste apertuur, geen rozenkrans, zet goed uit bij ademhaling.

Aan het hart zijn percutorisch geen afwijkingen. Auscultatorisch: systolische (anaemische) souffles aan alle ostia, het luidst aan de basis en op het sternum ter hoogte van de 3° I. R.

Aan de longen geen afwijkingen.

Buik: opgezet, vooral in het bovenste deel en in de flanken. Grootste omtrek: 59.5 c.M., over den navel gemeten: 54 c.M.

De ondergrens van de lever is te zien, vooral in de mediaanlijn; daalt bij de ademhaling.

Twee vingers boven den navel, iets rechts van de mediaanlijn is een tumortje te zien, knikkergroot. Bij palpatie blijkt het vast te zitten aan de lever. Het is bewegelijk t. o. v. de lever en geheel vrij van de huid, voelt aan als een kliertje.

Bij palpatie blijkt de lever te reiken in het rechter hypogastrium tot in de horizontale navellijn en links tot ± 4 vingers voorbij de mediaanlijn om vervolgens te verdwijnen onder den ribbenboog. In de rechter papillair lijn is een zeer duidelijke incisuur te voelen, in de mediaanlijn reikt de lever tot één vinger boven den navel. De consistentie is vrij vast, de rand scherp.

De milt reikt tot onder de navellijn, rechts tot den lateralen rand van den linker rectus, is bewegelijk, heeft een stompe rand en is vrij vast van consistentie.

De buik is nergens pijnlijk bij druk.

Temperatuur: 38° C.

Urine: eiwit —, suiker —, aceton —, diazo-reactie —, urochromogeen —, urobiline —. In het sediment zijn geen afwijkingen.

24-1-'21. PIRQUET sterk +.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 1.920.000; hgb. = 40 %; W.bl. = 4.100; Bloedpl. = 62.000; Nabloeding = normaal; Stoll. = normaal; Retractie = ?

Leucocytenformule: N. = 8 %; E. = 0 %; Mestc. = 0 %; L. = 91 %; Monoc. = 1 %; (250 leucocyten geteld, van de 8 % neutrophiele waren 5 staafkernige tegen 12 gesegmenteerde).

Er is geringe anisocytose en poikilocytose der roode bloedlichaampjes, geen polychromatophilie, geen normoblasten. Van de L. zijn er verschillende, waarin vacuolen voorkomen. Verscheidene hebben geen protoplasma om de kern. De neutrophielen zien er normaal uit, alleen iets te veel staafkernige, geen jeugdvormen.

27-1-'21. **Bloedonderzoek:**

R.bl. = 2.000.000; hgb. = 35 %; W.bl. = 3.850; Bloedpl. = 62.000; Nabloeding, stoll. en retractie = normaal.

Leucocytenformule: niet bepaald.

9-2-'21. Patiëntje ziet er veel slechter uit, het gezicht is wasbleek. De lusteloosheid neemt toe, toch zit hij vaak nog te spelen. Geen bloedingen. X-foto v. d. thorax: misschien iets vergroote thymus. WASSERMANN —. Bloedcultuur —. (Dr. L. K. WOLFF).

Bloedonderzoek:

R.bl. = 1.810.000; hgb. = 29 %; W.bl. = 1.600; Bloedpl. = 101.000; Nabloeding = 23 min.!; Stoll. = normaal; Retractie = normaal.

Leucocytenformule: N. = 6 %, waarvan 1 op de 12 staafkernig, de overige

gesegmenteerd; E. = 0 %; Mestc. = 0 %; L. = 92 %; Monoc. = 0.5 %; path L = 1.5 %.

Op 250 witte cellen één megaloblast waargenomen.

Enkele leucocyten zijn vacuolair gedegenereerd.

Geen polychromatophilie, geen poikilocytose, geringe anisocytose der roode bloedlich.

16-2-'21. **Bloedonderzoek.**

R.bl. = 1.110 000; hgb. = 20 %; W.bl. = 2.213; Bloedpl. = 172.000; Nabloeding, stolling en retractie = normaal.

Leucocytenformule: N. = 11 %; E. = 2 %; Mestc. = 0 %; L. = 83 %; Monoc. = 0 %; pathol. L. = 4 %.

1.1 % der neutroph. leucoc. is vacuolair gedegenereerd. Veel L. met weinig protoplasma. Eén jeugdvorm van de neutrophiele leucocyten, 2 staafkernige tegen 8 gesegmenteerde.

Geen kernhoudende roode bloedl., geen polychromatophilie, geen anisocytose of poikilocytose, geen gekorrelde roode bloedlichaampjes.

Voortdurend temperatuursverhooging, een enkele maal 's morgens normale temperatuur, 's avonds steeds ± 39° C. Aan de longen geen afwijkingen.

Op 12, 13, 14, 15 Februari wordt hem toegediend achtereenvolgens; 12, 16, 20, 23 mgr. cacodylas natricus.

Op 16 Februari wordt het kind op verzoek van de moeder ontslagen.

Thuis is het ventje langzaam achteruitgegaan. Den laatsten tijd had het veel buik- en maagpijn en braakte dikwijls (eenmaal was er bloed bij). Na 4 weken is het kind gesuccombeerd.

Korte samenvatting. Uit het bloedbeeld blijkt, dat er bestond een aplastische anaemie, waarvan de oorzaak niet gevonden is (sepsis)?

XXI. J. Kl., jongen, 8 jaar oud, opgenomen in de kinderkliniek B. G. afd. Prof. RUITINGA.

Anamnese op 24-1-'21.

Voor 2 weken geleden had het kind geen eetlust. Een week geleden heeft het blauwroode vlekken in den nek gekregen, daarna over het geheele lichaam. Op beenen en armen het ergst. Bovendien neusbloedingen en bloedingen uit den mond. De laatste dagen was hij weer flink, speelde, was opgeruimd. Gisteren weer blauwe vlekken zonder dat patiëntje zich gestooten had. Van bloederige urine is niets bekend. Vroeger heeft hij mazelen en longontsteking gehad. In de familie zijn geen bloeders. Als hij een wondje had, bloedde hij nooit lang na.

Status praesens. Patiëntje maakt geen zieken indruk, is compos mentis. Over het geheele lichaam kleine bloedinkjes, vooral aan de strekzijde van de ledematen. Hier en daar grootere blauwe plekken (zoo groot als een

rijksdaalder op rug, buik en borst). In het gelaat op de bovenlip een bloeding zoo groot als een erwt. Petechiale bloedingen op de conjunctivae. Het tandvleesch is gezwollen en vertoont op sommige plaatsen sporen van oude bloedingen, bij aanraking bloedt het niet. Oedemen zijn afwezig. Micropolyadenie.

Hart en longen: geen afwijkingen.

Buik: vrij sterke pigmentatie van den buikwand.

Lever: 2 vingers onder ribbenboog. Milt: niet te voelen.

Geen temperatuursverhooging.

27-1-'21. **Bloedonderzoek.**

R.bl. = 5.245.000; hgb. = 80 %; W.bl. = 11.062; Bloedpl.: één waargenomen bij het doorzoeken van 3 preparaten.

Nabloeding = 10 min.; Stoll. = normaal; Retractie = gering. Stuwingsproef = positief.

Leucocytenformule: N. = 58.5 %; E. = 0 %; Mestc. = 0.5 %; L. = 36 %; Monoc. = 5 %.

Het tandvleesch is in lichten graad gezwollen.

Op de rechter heup een versche bloeding.

4-2-'21. Urine: eiwit zwak +. In het sediment zijn geen afwijkingen.

14-2-'21. De bloedingen zijn totaal verdwenen.

Bloedonderzoek:

R. bl. = 5.115.000; hgb. = 90 %; W. bl. = 5.937; Bloedpl. = 306.900; Nabloeding = 3 min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal.

Leucocytenformule: (preparaat mislukt).

15-2-'21. Algemeene toestand zeer gunstig. Opstaan veroorloofd.

24-2-'21. Genezen ontslagen. Gedurende zijn verblijf had hij nooit koorts.

Korte samenvatting. Een geval van acuten m. WERLHOFII, waarvoor een aetiologisch moment niet is aan te geven. Voor de hand ligt te veronderstellen, dat het gebrek aan eetlust wijst op een of andere lichte infectie, die hij doormaakte.

XXII. H. P., jongen, 7 jaar oud, opgenomen in de kinderkliniek B. G. afd. Prof. RUITINGA op 18-2-'21.

Anamnese. Sinds 14 dagen is het kind ziek, voordien nooit ziek geweest. Plotseling kreeg het heftige buikpijn en braakte. Ongeveer tegelijk hiermede traden talrijke kleine roode vlekjes op, op de strekzijde van de knieën. De eerste dagen had het diarrhee. Na den eersten keer heeft het kind nog dikwijls gebraakt en aanvallen van buikpijn gehad, enkele dagen was er bloed bij de ontlasting.

Het jongetje is het 2e kind van de vijf gezonde kinderen. De moeder is gestorven na de bevalling van een tweeling. Volgens den huisarts heeft het kind een nierziekte.

Status praesens. Een wat bleek ventje, dat voortdurend kreunt wegens heftige buikpijn. Hij maakt een koortsigen maar geen gecollabeerden indruk.

Geen anaemische slijmvliezen, geen cyanose, geen icterus, geen oedemen.

De huid vertoont speciaal aan de strekzijde van ellebogen en knieën kleine bloedingen zoo groot als een speldeknop en speldepunt.

Hart en longen: geen afwijkingen.

Buik: bij ademhaling wordt de buik goed bewogen. De buik wordt zeer gespannen gehouden, doch als de jongen wordt afgeleid is er geen défense musculaire, wel pijnlijkheid bij druk, v.n.l. in de leverstreek. De lever is te voelen, de milt niet.

Urine: eiwit +, suiker —, in het sediment tal van leucocyten, veel erythrocyten, massa bacteriën.

Faeces; bloed +; haemochromogeen —, strepen (2) in het spectrum.

Temp. = 38.4° C.

Bloedonderzoek:

R. bl. = 4.555.000; hgb. = 69 —; W. bl. = 23.187; Bloedpl. = 1.428.700; Nabloeding = 3 min; Stoll. = normaal; Retractie = normaal.

Leucocytenformule: N. = 59.6 %; E. = 7.6 %; Mestc. = 0 %; L. = 27.6 %; Monoc. = 4.4 %; pathol L. = 0.8 %.

Geen veranderingen van de roode bloedlich. Enkele bloedpl. zijn zeer groot o. a. één, die tienmaal de lengte heeft van een rood bloedlichaampje

Ook ontbreken bij verschillende de granula. Andere hebben slechts enkele granula.

Op 23, 24, 27, 28 Februari, 2, 3, 17 Maart braakt patiëntje.

24-2-'21. Heftige buikpijn rechts onder de leverstreek. De oude bloedingen verbleeken. Op den rechter voetrug enkele blazen met bloed gevuld.

Macroscopisch bloed bij de ontlasting.

28-2-'21. Bloed bij de ontlasting (geen diarrhee).

5-3-'21. Urine: eiwit +; suiker —; aceton zwak +; urobiline sterk +; diazo-reactie —; In het sediment: zeer veel leucocyten, erythrocyten.

9-3-'21. Sinds de opname heeft patiëntje herhaaldelijk aanvallen van heftige buikpijn, vaak gepaard gaande met braken. De laatste dagen voortdurend erge buikpijn, gisteren tal van nieuwe bloedingen op den rug, diffuus verspreid. Bij physisch onderzoek zijn aan de organen geen afwijkingen te vinden. In de urine talrijke roode bloedlich.

13-3-'21. Oedemateus gezwollen scrotum. Enkele petechiale bloedingen in de liezen, de linkerhand is opgezet.

15-3-'21. Oedeem verdwenen.

18-3-'21. **Bloedonderzoek.**

R. bl. = 4.125.000; hgb. = 75 %; W. bl. = 29.250; Bloedpl. = 825.000; Nabloeding = 3 min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal.

Leucocytenformule: N. = 59.6 %; E. = 4 %; Mestc. = 0 %; L. = 32 %; Monoc. = 4 %; pathol L. = 0.4 %.

29-3-'21. Gisteren weer bloed bij de ontlasting. De laatste paar dagen ligt het ventje weer te kreunen van de buikpijn. Het voorhoofd was heden oedemateus opgezet, niet pijnlijk bij druk.

6-4-'21. Weer heftige buikpijnaanvallen. In het scrotum een bloeding met oedeem van den penis. Petechiën in de regio pubis.

7-4-'21. Gebraakt.

11-4-'21. Diffuse drukpijnlijkheid van het rechterbeen. Geen afwijkingen te constateeren, met name geen subperiostale bloedingen. Oedeem van den penis, vooral van het praeputium.

12-4-'21. De diaphysen van het femur zijn (beiderzijds) drukpijnlijk.

17-4-'21. Gebraakt.

18-4-'21. Plankharde buik, buikpijn v.n.l in de linker helft van de buik. Oedeem van den penis bijna geheel verdwenen. Faeces: geen afwijkingen. Urine: dezelfde afwijkingen als vroeger.

19-4-'21. Gebraakt.

2-5-'21. Talrijke petechiale bloedinkjes op de armen en beenen (vooral strekzijde), buik en billen.

4-5-'21. Tweemaal gebraakt.

11-5-'21. Heftige buikpijn met braken.

13-5-'21. Petechiale bloedinkjes op den rug en in de liezen.

18, 24, 29 en 30 Mei: Gebraakt.

8-6-'21. Tweemaal gebraakt.

21 en 28-6-'21. Gebraakt.

25-6-'21. De rechter knie is gezwollen, iets pijnlijk, geen ballotement van de patella.

27-6-'21. Kniezwelling verdwenen.

29-6-'21. Petechiale purpura-eruptie op beide bovenbeenen. Af en toe buikpijn.

9-7-'21. De jongen ziet er goed uit. Den laatsten tijd geen subjectieve klachten. Sinds gisteren heeft hij een dikke linker knie, weinig pijnlijk, ballotement patellae. Bovendien tevens beiderzijds aan den binnenkant van de dij vrij groote bloedingen (zoo groot als een erwt).

12-7-'21. Urine: eiwit zwak +; urobiline —; galkleurstoffen —; diazo-reactie —; suiker —. Zwelling van de knie verdwenen.

13-7-'21. Enkele petechiale bloedinkjes aan beide onderbeenen (strekzijde).

De laatste weken heeft patiëntje geen buikpijn meer. Vanaf den dag van opname tot 31 Juli is de temperatuur 's avonds steeds subfebriel.

6-8-'21. De diurese, die bijna steeds subnormaal is geweest, is langzamerhand toegenomen, een enkele maal is het s.g. der urine nog te hoog.

23-8-'21. Patiëntje heeft geen purpura-eruptie meer gehad, geen subjectieve klachten, aan de organen bij physisch onderzoek geen afwijkingen.

Urine: eiwit —, suiker —, galkleurstoffen —, urobiline —, diazo-reactie —. 's Avonds weer subfebriele temperatuur.

Geregeld is bloedonderzoek bij dit patiëntje gedaan, maar nooit eenige belangrijke afwijking gevonden behalve dat het aantal bloedplaatjes boven het gemiddelde blijft en leucocytose bestaat.

25-8-'21. **Bloedonderzoek:**

R.bl. = 4.425.000; hgb. = 80 %; W.bl. = 15.000; Bloedpl. = 442.500; Nabloeding = normaal; Stoll. = normaal; Retractie = normaal.

Leucocytenformule: N. = 55.5 %; E. = 3.5 %; Mestc. = 0 %; L. = 36.6 %; Monoc. = 4 %; path. L. = 0.4 %.

Korte samenvatting: Een geval van purpura abdominalis HENOCHII, gecompliceerd met nephritis.

XXIII. W. K., meisje, 6 jaar oud, opgenomen op 18-2-'21 in de kinderkliniek B. G. afd. Prof. DE BRUIN.

Anamnese:

Sinds een week klaagt het kind over buikpijn en pijn in de ellebogen. Tegelijk zag de moeder roode vlekjes op de ellebogen; langzamerhand breidden de vlekjes zich uit over beide armen en beenen. Ontlasting geregeld, geen diarrhee, geen bloed er bij. Urine heeft nooit rood gezien. Van morgen heeft het kind gebraakt. Sinds gisteren een opgezet gezicht. Geen koorts gehad. Geen neusbloedingen. Voordat patiëntje ziek werd heeft het een abces aan den hals gehad, waaruit veel vuil is gekomen en dat nu genezen is.

Verder heeft het kind mazelen, kinkhoest en scabies gehad.

De familie anamnese geeft geen bijzonderheden.

19-2-'21. *Status praesens:*

Het kind maakt een weinig zieken indruk. Geen anaemie. geen dyspnoe, geen cyanose, geen icterus.

Het aangezicht is wat opgezet om de oogen, waardoor de neusrug plat lijkt. Verder nergens oedeem. Tonsillen gezwollen, niet beslagen. Enkele kleine bloedinkjes op het harde verhemelte.

Er zijn talrijke bloedinkjes op het lichaam als volgt gelocaliseerd:

enkele op voorhoofd en wangen,
wat meer langs den rechter kaakrand,
enkele in den hals en op de schouders,
enkele op borst en rug,
wat meer op de buik,
zeer vele op de heupen, armen en beenen,
(op de strekzijde meer dan op de buigzijde).

De bloedingen zijn cutaan, de grootte wisselt van speldeknop tot halve cent. De grootste bloedingen zijn gelocaliseerd op het linker onderbeen en de linker dij.

De kleur wisselt van geelbruin tot roodbruin en paars. Op de armen is het meerendeel bruin of roodbruin, op de beenen meer paars.

De paarse zijn vrij scherp begrensd, de bruingele meer diffuus, vooral de bruingele zijn een weinig verheven. In de omgeving der gewrichten zijn niet meer bloedinkjes dan op de rest der ledematen.

Ook op de voetzolen enkele bloedinkjes, niet op de handpalmen.

Rachitis.

Aan hart en longen zijn geen afwijkingen.

De lever is palpabel, twee vingers onder den ribbenboog. De milt is niet palpabel. De buik is overal matig sterk gespannen, misschien rechts iets meer dan links. Er is overal drukpijn.

In het epigastrium en in de omgeving van den navel is de buik een weinig opgezet. Links van den navel is een vrij scherp begrensd uitpuilend deel te zien (hier ligt juist een buik van den M. rectus abd.) Peristaltiek is niet te zien, De buik beweegt goed bij ademhaling.

Percutorisch: geen afwijkingen.

Temperatuur; 37.9° C.

Urine: eiwit —, suiker —, aceton +, urochromogeen +, urobiline —, sediment, uraten, geen roode bloedlich.

21-2-'21. PIRQUET: sterk positief. Bloedinkjes ontstaan rond de prikjes.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 3.780.000; hgb. = 62 %; W.bl. = 9.937; Bloedpl. = 544.320; Nabloeding = normaal; Stoll. = normaal; Retractie = normaal.

Leucocytenformule: N. = 49 %; E. = 2 %; Mestc. = 0.5 %; L. = 41.5 %; Monoc. = 6 %; pathol. L. = 1 %.

24-2-'21. Nieuwe purpura-eruptie v.n.l. op de strekzijde van de extremiteiten het sterkst op de gewrichten. Lichte zwelling van den linker pols. Heftige buikpijn. Bloed bij de ontlasting.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 3.620.000; hgb. = 65 %; W. bl. = 11.968; Bloedpl. = 629.880; Nabloeding = 4 min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal (uit 0.8 c.M³. bloed zet zich 0.4 c.M³. serum af).

Leucocytenformule: N. = 48.8 %; E. = 0 %; Mestc. = 0 %; L. = 46 %; Monoc. = 1.6 %; pathol. L. = 3.6 %.

Enkele bloedplaatjes vertoonen geen granulatie.

24-2-'21. Verscheidene nieuwe bloedinkjes; in het gezicht, op de lendenen en op de beenen.

Op de armen zijn er veel licht verheven bruinroode vlekjes bij gekomen, die niet de kleur hebben van versche bloedingen. Vooral op den elleboog zijn zij verheven. Nog steeds buikpijn Enkele bloedingen hebben een wit puntje in het midden.

26-2-'21. Urine: eiwit +, roode bloedlich., witte bloedlich., gekorrelde- en was-cylinders.

Het kind deponeert zeer weinig urine met een hoog s. g.

2-3-'21. De laatste dagen wat minder pijn, dank zij de toediening van

½ mGr. sulfas atropini per dag. Het kind braakt niet meer. Geen bloed bij de ontlasting. Weer nieuwe bloedingen, vooral op de linker knie, ook op het linker onderbeen, minder op het rechter, enkele zoo groot als een dubbeltje. Er zijn enkele blazen, sommige gevuld met serum, andere met bloed.

De linker knie is gezwollen. De patella balloteert; op den rug ook enkele bloedinkjes.

4-3-'21. Urine: eiwit +, roode bloedl., witte bloedl., enkele cylinders.

16-3-'21. In het algemeen is het kind veel vooruitgegaan, eet beter. Nog wel af en toe buikpijn. Geen nieuwe bloedingen, alleen resten van vorige bloedingen. De gewrichten zijn niet gezwollen. Geen bloed meer bij de ontlasting.

Urine: eiwit +, roode bloedl., geen cylinders.

22-3-'21. Rechter onderarm en hand oedemateus gezwollen. Enkele nieuwe bloedingen daar ter plaatse en op linker voet. Weer buikpijn. In de urine nog veel bloed.

25-3-'21. Oedeem weer verdwenen.

31-3-'21. Weer nieuwe bloedingen in het gezicht, op onderarmen en handen. In de urine nog zeer veel bloed.

2-4-'21. Enkele nieuwe bloedinkjes in het gezicht. De laatste week is de temperatuur 's avonds steeds boven de 38° C.

5-4-'21. Enkele nieuwe bloedinkjes in het gezicht.

6 en 8-4-'21. Het kind maakt een erg zieken indruk, ziet zeer bleek, ligt doodstil in bed; braakt herhaaldelijk.

Geen bloederige ontlasting. In de urine minder roode bloedl.

Bloedonderzoek op 7-4-'21.

R.bl. = 3.290.000; hgb. = 40 %; W.bl. = 8.187; Bloedpl. = 1.299.550; Na-bloeding = 2 min.; Stoll. = normaal; Retractie = normaal.

Leucocytenformule: N. = 36 %; E. = 2.3 %; Mestc. = 0.3 %; L. = 53.3 %; Monoc. = 8 %.

9-4-'21. Algemeene toestand iets beter. Geen koorts.

12-4-'21. Van morgen, toen het kind rechtop zat te spelen, krijgt het plotseling een aanval van vrij hevige trekkingen het eerst in den rechter arm. Clonische krampen van arm en hand. De laatste is tot een vuist gesloten. Daarna ook in rechter been, dat in heup en knie gebogen is. Het hoofd beweegt rythmisch naar rechts, duidelijke contracties van de m. sternocleidomast. en den rechter pectoralis major. De facialis (rechts) doet in lichte mate mee; ook bij het linker oog lichte trekkingen. De linker oogspleet is iets nauwer dan de rechter. Het kind is niet bewusteloos, maar zegt niets, huilt erg. Na ± 10 min. houdt de aanval op, later nog een aanval van 10 min. die na ½ gr. chloralhydraat ophoudt. Na afloop zijn de oogleden oedemateus gezwollen.

13-4-'21. Weer een aanval, die 5 min. aanhoudt. 's Avonds oedeem van beide handen.

19-4-'21. Weer kortdurende trekkingen. Bloedinkjes op de beenen en armen. In het gezicht harde, witte urticaria. De klieren aan den hals zijn sterker gezwollen dan in den beginne.

25-4-'21. Urine: eiwit +, minder roode bloedl., enkele witte bloedl.

25 April—19 Mei. Het kind gaat langzamerhand vooruit. De diurese is normaal, evenals het s. g. der urine. Nog eenmaal in de ontlasting bloed aangetroffen. Links submandibulair is een klier verweekt en twee maal gepuncteerd.

19-12-'21. Er is merkbaar vooruitgang te bespeuren. In de urine steeds minder roode bloedl. en witte bloedl., de laatste dagen geen cylinders meer.

8-2-'22. Het kind is nog steeds op de afdeeling en gaat goed vooruit.

Verschillende malen is het bloed onderzocht. Behalve een geringe lymphocytose, zijn er geen afwijkingen.

Korte samenvatting. Een geval van purpura abdominalis HENOCHII, gecompliceerd met een heftige nephritis.

XXIV. H. Zw., jongen 10 jaar oud, opgenomen in de kinderkliniek B.G. afd. Prof. DE BRUIN, op 10-3-'21.

Anamnese: Negen dagen geleden is hij ziek geworden met klachten over uikpijn en pijn in den rug. Hij braakte enkele malen, had koorts vanaf den eersten dag. Enkele jaren geleden had hij mazelen, verleden jaar malaria. Hij is het achtste kind van de elf gezonde kinderen zijner ouders.

Familieanamnese: geen bijzonderheden.

Status praesens. Patiëntje maakt een zwaar zieken indruk, is wat apathisch. Zeer magere jongen, ingevallen doch roode wangen.

Ademhaling: versneld, matig dyspnoïsch. Geen cyanose.

Pols: regelmatig, aequaal, matig gevuld, niet zeer frequent.

Het lichaam is bezaaid met pupura pulicosa.

Hart: geen afwijkingen.

Longen: Vooral rechts bovenvóór gedempt. Achter is de geheele rechterkant verkort en tympanitisch.

Bij auscultatie: veel ronchi in de rechterbovenkwab vóór en achter, bovendien rechts achter bronchiaal-ademen. In de middenkwab: enkele rhonchi; in de onderkwab: klinkende rhonchi.

Buik: diffuus pijnlijk bij druk. De lever is even voelbaar, de milt niet.

Urine: eiwit —; suiker —; aceton +; diazo-reactie +; urochromogeen +.

In het sediment: uraten.

11-3-'21. 's Avonds wordt bemerkt, dat patiëntje op den rechter elleboog verheven roode vlekjes heeft, die niet weg te drukken zijn. De petechiale bloedinkjes gelocaliseerd op de strekzijde. Er is geen pijnlijkheid zoowel in rust als bij beweging.

12-3-'21. Patiëntje maakt thans een veel zieker indruk; cyanose van de

lippen, zeer kleine pols. Thans ook op de strekzijde van den linker ellebooog petechiale bloedingen. Beide ellebogen, maar vooral de rechter, zijn pijnlijk. De rechter is bovendien iets gezwollen.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 4.760.000; hgb. = 90%; W.bl. = 24.650; Bloedpl. = 299.880; Nabloeding, Stoll. en Retractie = normaal. Stuwingsproef = positief.

Leucocytenformule: N. = 91.6%; E. = 0%; Mestc. = 0%; L. = 7.2%; Monoc. = 0.8%; path. L. = 0.2%.

Bij talrijke bloedpl. ontbreekt de granulatie, bovendien zijn de meeste wat grooter dan normaal.

In het leucocytaire bloedbeeld is een vrij sterke verschuiving naar links waar te nemen.

FICKER: negatief.

14-3-'21. Op beide ellebogen nog zeer veel bloedinkjes. De pijnlijkheid is minder geworden. Ook op de strekzijde van beide knieën zijn thans enkele dergelijke bloedinkjes zichtbaar. Beiderzijds ballotement van de patella. Sinds gisteren is patiëntje veel beter en de koorts verdwenen. Uit het bloed zijn geen pneumococcen of andere micro-organismen te kweeken.

PIRQUET —.

16-3-'21. Aan den volairen kant van de armen zijn distaal van het verband, dat aangelegd is na de venapunctie, talrijke nieuwe verheven bloedingen opgetreden. Aan de strekzijde zijn ze meer beperkt tot den ellebooog, slechts enkele bloedingen lager op den arm. Op de knieën nog enkele bloedingen.

19-3-'21. Bloedingen bijna geheel verdwenen.

22-3-'21. Urine: eiwit negatief.

31-3-'21. In de pulmonen zijn geen afwijkingen meer behalve rechts achter een lichte verkorting. Angina.

10-5-'21. Patiëntje wordt ontslagen. Algemeene voedingstoestand thans zeer goed.

Bij bloedonderzoek wordt geen afwijking gevonden.

Na stuwing treden geen bloedingen meer op.

Korte samenvatting. Het betreft hier een geval van purpura bij een pneumonia crouposa, waarbij de purpura dezelfde localisatie heeft als bij purpura rheumatica.

XXV. Ch. G. W., jongen, 8 jaar, opgenomen in de kinderkliniek B. G. afd. Prof. De BRUIN.

Anamnese. Sinds 14 dagen is patiëntje niet goed in orde en heeft het reeds sedert 4 weken een zwerend vingertje.

Het eerste, wat de moeder bemerkte, was zwelling van het scrotum en omgeving daarvan (liezen en streek der symphysis). Na 2 dagen was deze

zwelling weder verdwenen. Daarna kreeg hij kleine vlekjes op de armen en beenen, nu eens op den eenen arm dan weer op den anderen; soms waren ze na één dag verdwenen. Bovendien had hij pijn in armen en beenen, ze waren stijf. De pijnen waren niet gelocaliseerd in de gewrichten, maar meer door het geheele been heen, (vooral bovenbeen). De bovenbeenen en de knieën zouden ook dik geweest zijn; onderbeenen en voeten niet; beide handen waren afwisselend dik. De vlekjes zaten over den geheelen arm en het geheele been verspreid. Eens had hij aan den binnenkant van den elleboog twee roode banden, terwijl de elleboogsplooi wit was. De eerste week is hij ermede blijven rondloopen, daarna is hij naar bed gegaan wegens buikpijn, die na eenige dagen in heftigheid toenam. Hij braakte toen ook herhaaldelijk; al zijn eten kwam er weer uit. Het braaksel zag groen. Trage ontlasting. De dag voor de opname was er bloed bij en ook schuim. Zijn buik is niet opgezet geweest. Voor enkele dagen terug was hij koortsig (geconstateerd door den huismedicus), de neusvleugels gingen op en neer, hij kuchte toen ook wat en had koortsuitslag aan de lippen. Patiëntje heeft mazelen gehad, was verder nooit ziek. Eetlust: goed.

Hij is het 3e kind, 4 kinderen in leven en gezond, geen overleden. Moeder gezond. Vader heeft haemoptoe gehad. Geen bloeders in de familie.

20-5-'21. Bij opname maakt hij een tamelijk zieken indruk. Klaagt over buikpijn. De buik is niet opgezet, eerder ingevallen, iets gespannen en drukpijnlijk; bij dieper doordrukken geen défense. Boven de enkels zijn enkele kleine huidbloedinkjes te zien.

21-5-'21. De buikpijn is thans veel erger; objectief: buik als voren. Hij braakt vrij heftig; na een slokje melk of water braakt hij veel groenachtig vocht. Er is geen bloed bij. Hij maakt een zwaar zieken indruk. Op een clysma komen een paar stukjes gevormde faeces met veel bloed en een weinig slijm te voorschijn. Na het clysma voelt patiëntje zich wat opgelucht. Thans worden ook vlekjes opgemerkt op de strekzijden van beide ellebogen. Na 5 druppels laudanum bedaart de buikpijn langzamerhand. Urine: eiwit. +, suiker —, aceton +, vrij veel roode bloedlichaampjes, enkele leucocyten.

22-5-'21. Geen buikpijn meer gehad, niet meer gebraakt.

23-5-'21. Maakt zeer weinig den indruk van ziek te zijn, voelt zich veel beter. Geen buikpijn meer, niet meer gebraakt. Geen anaemie, geen oedemen. Op het tandvleesch 2 speldeknop grootte bloedinkjes.

Aan de strekzijde van beide armen, vanaf halverwege bovenarm tot halverwege onderarm zijn vrij talrijke bloedinkjes zichtbaar. Ze zijn verheven boven de huid, speldeknop- tot bakerspeldeknop-groot, sommige confluëerend. De meeste zijn rood van kleur, sommige in het midden blauwrood, andere bruinrood. Geen van alle verdwijnen bij druk. Elleboogsgewricht beiderzijds niet gezwollen, niet pijnlijk bij bewegen.

Op beide voetgewrichten enkele purpuravlekken, niet verheven boven de huid. Geen der gewrichten is gezwollen of pijnlijk. Op beide schouders enkele kleine, iets verheven bloedinkjes, op den rug ook enkele niet verheven bloedinkjes.

Aan de inwendige organen zijn geen afwijkingen, de lever is even palpabel, de milt niet. De buik beweegt goed bij ademhaling, is nergens pijnlijk bij druk, niet gespannen. Het colon is over zijn geheele verloop te voelen. Percutorisch ook geen afwijkingen.

Bij de ontlasting (na clysma) zijn duidelijk enkele stipjes bloed te zien. In de urine is veel bloed. PIRQUET: negatief en, zooals later blijkt, valt de reactie van MANTOUX ook negatief uit.

Bloedonderzoek:

R. bl. = 3.615.000; W. bl. = 12.250; Bloedpl. = 939.900; Nabloeding, stolling en retractie = normaal.

Leucocytenformule: N. = 50 %; E. = 1 %; Mestc. = 0 %; L. = 46 %; Monoc. = 2 %; pathol. L. = 1 %.

Bij stuwing treden enkele petechiale bloedingen op.

24-5-'21. Urine: eiwit —; een enkel rood bloedlichaampje.

27-5-'21. Op de faeces nog een enkel stipje bloed te zien.

30-5-'21. Geen buikpijn meer gehad, sinds den 23sten niet meer gebraakt, begint er beter uit te zien. Op de ellebogen en op de enkels nog enkele resten van bloedingen; geen nieuwe bloedingen.

31-5-'21. Urine: geen afwijkingen.

Bij volgende bloedonderzoekingen ongeveer dezelfde resultaten als bij het voorgaande, alleen nemen de bloedplaatjes wat in aantal af en de roode bloedlichaampjes in aantal toe. Af en toe is er 's avonds wat temperatuursverhooging. Bij het opstaan treedt geen recidief op. Met het oog op de temperatuursverhoogingen en de algemeene slapte wordt het kind nog langer in observatie gehouden. Op 13 Augustus 1921 wordt pat. ontslagen in een zeer goeden algemeenen toestand.

Bloedonderzoek: R.bl. = 3.985.000; W.bl. = 5.875; Bloedpl. = 358.650; hgb. = 70 %; Nabloeding, stolling en retractie = normaal.

Stuwingsproef = negatief.

Leucocytenformule: N. = 54 %; E. = 2 %; Mestc. = 0 %; L. = 42 %; Monoc. = 2 %. Thuis heeft pat. tot nog toe geen recidief gehad.

Korte samenvatting. Een geval van purpura abdominalis HENOCHII.

XXVI. G. B. jongetje, 3 jaar oud, polikliniek Prof. DE BRUIN.

Anemnese op 14-6-'21.

Borstkind; geboorte spontaan, à terme, niet asphyctisch; 4e kind, overige kinderen gezond. Vader en moeder gezond, de moeder heeft nooit mis-

kramen gehad. Grootvader van moederszijde gestorven aan asthma. Grootmoeder van vaderszijde gestorven aan een hartkwaal. In de familie komen geen bloeders voor, alleen een nichtje heeft veel last van neusbloedingen.

Sinds een half jaar heeft hij hier en daar blauwe vlekjes. Zoodra hij zich maar even stoot, krijgt hij dadelijk een blauwe plek, hetgeen de moeder bij andere kinderen nooit gezien heeft. De urine heeft nooit een roode kleur gehad. Nooit bloed bij de ontlasting, hij heeft nooit gebraakt, nooit pijn in de gewrichten gehad, is nooit ziek geweest, alleen heeft hij vanaf de geboorte altijd een viezen neus, (geen loop-ooren).

Toen het kind $1\frac{1}{2}$ jaar oud was is de moeder op de polikliniek met hem geweest, *daar het altijd koude en blauwe handjes had.* Er is toen gedacht aan RAYNAUD'S gangraen. Röntgenfoto vertoonde geen afwijkingen.

Veel last van neusbloedingen, die soms wel een geheele nacht kunnen aanhouden. De eerste bloedingen heeft de moeder opgemerkt, zonder dat het kind vooraf ziek geweest is en zonder dat zij iets bijzonders bij hem opgemerkt had. Het eenige, wat ze den laatsten tijd aan hem bemerkte, was slapheid op de beenen en een matigen eetlust.

Status praesens. Blauw oog rechts, stootte zich gisteren even aan het ledikant, daarna ook kwartjesgroote blauwe plekken op het voorhoofd op plaatsen, waar hij zich niet gestooten heeft. Talrijke petechiale bloedingen op het lichaam (niet symmetrisch). Op palatum mollum en-durum enkele bakerspeldeknop-groote bloedingen. Een klein wondje onder het rechteroog (volgens de moeder heeft dit een kwartier lang gebloed). Hier en daar op het lichaam kwartjes-groote oude bloedingen.

Aan de inwendige organen zijn geen afwijkingen te vinden.

Urine: negatief.

14-6-'21. **Bloedonderzoek.**

R.bl. = 4.595.000; hgb. = 75 %; W.bl. = 5.375; Bloedpl. = 1.838; Nabloeding = 6 min; Retractie = ontbreekt; Stoll. = normaal.

Stuwing geeft binnen enkele minuten petechiale bloedingen. Differentiatietelling der leucocyten niet geschied wegens mislukken van de preparaten.

Korte samenvatting. Een geval van chronischen intermitteerenden m. WERLHOFII. Hetgeen hierbij opvalt is, dat reeds vroeger, voordat er bloedingen optraden, het kind blauwe en koude handjes heeft gehad en een nichtje ook last van bloedingen heeft.

Als ik de zoo juist medegedeelde ziektegeschiedenissen resumeer, dan kom ik tot het volgende:

Waargenomen zijn:

vier gevallen van acuten morbus maculosus WERLHOFII (I, III, XII en XXI);

negen gevallen van chronischen intermitteerenden morbus maculosus WERLHOFII (II, IV, VI, VIII, IX, X, XI, XVII en XXVI);

vier gevallen van purpura abdominalis HENOCHII (XVIII, XXII, XXIII, XXV);

twee gevallen van purpura bij sepsis (XVI, XIX).

één geval van purpura bij sepsis (?) met het bloedbeeld van een anaemia pseudoleukaemica infantum (v. JAKSCH) (XIII).

één geval van aplastische anaemie zonder purpura (XX);

één geval van purpura bij morbus BARLOWII (V);

één geval van purpura traumatica (VII);

één geval van purpura bij pneumonia crouposa (XXIV);

één geval van purpura bij anaemia pseudoleukaemica infan- (v. JAKSCH) (XIV);

één geval van anaemia pseudoleukaemica infantum (v. JAKSCH) met thrombopenie zonder purpura (XV).

Beschouw ik de resultaten van het *bloedonderzoek* bij den acuten m. WERLHOFII nader, dan blijkt, dat van een sterke anaemie geen sprake is. Hoogstens vertoont het aantal roode bloedlichaampjes een schommeling evenals het haemoglobine-gehalte.

Er bestaat een lichte neiging tot leucocytose, bij III en XXI is een duidelijke leucocytose waar te nemen.

Wat het bloedbeeld betreft ziet men overigens bij vrij normale verhoudingen, een enkele maal optreden van jeugdvormen en éénmaal een zeer sterke daling van het aantal neutrophiele leucocyten, een daling die zich weder herstelt als beterschap intreedt.

Over het verband tusschen het optreden van purpura en thrombopenie heb ik reeds in het vorige hoofdstuk gesproken en aangetoond, dat deze verschijnselen niet steeds parallel gaan. Aan de abnormale morphologie der bloedplaatjes zal ik straks eenige woorden wijden.

Bij den chronischen intermitteerenden m. WERLHOFII vond ik ongeveer dezelfde verhoudingen. Hierbij is in vele gevallen de

leucocytose meer uitgesproken. Aan de eosinophilie bij patiëntje IV mag ik geen waarde toekennen, daar hierbij niet gezocht is naar andere oorzaken der eosinophilie.

Opvallend is, dat bijna steeds een *aetiologisch moment* is aan te wijzen voor den m. WERLHOFII, in tegenstelling dus met hetgeen vele andere schrijvers vermelden. Is de waarde van de soms geringe voorafgaande infectie door mij overschat? Zeker niet. Als ik opmerk hoeveel waarde GLANZMANN aan deze lichte infecties toekent bij de anaphylactoïde purpura, dan wordt zij door mij ongetwijfeld niet te hoog aangeslagen.

De meeste patiëntjes hebben hoegenaamd geen last van hun m. WERLHOFII, toch zijn er enkele die voortdurend lichte klachten hebben en zich feitelijk nooit geheel prettig gevoelen.

Merkwaardig is de belangrijke vooruitgang, die te bespeuren valt bij de patiëntjes II en IV samenvallende met de geslachtelijke ontwikkeling.

De *localisatie der bloedingen* is zoowel bij de acute als chronische gevallen niet symmetrisch. Diepe bloedingen zag ik niet, behalve een periostbloeding bij patiëntje IV. De bloedingen bleven beperkt tot de cutis of subcutis. Een enkele maal werd op de strekzijde der ledematen het aantal bloedingen het grootst gevonden, meestal was er van een praedilectie plaats niets te bemerken. De *grootte* der bloedingen was zeer verschillend. Steeds waren naast petechiale bloedingen grootere en zelfs zéér uitgebreide bloedingen aanwezig.

Slijmvliesbloedingen ontbraken bij 2 patiëntjes (VI en XI, die verder evenwel alle syptomen vertoonden van een m. WERLHOFII. In overeenstemming met GLANZMANN zou ik deze morbus maculosus WERLHOFII simplex willen noemen, zooals ik reeds vroeger opmerkte.

Volgens KAZNELSON en FRANK, zijn alle WERLHOF-gevallen chronisch intermitteerend. Ik vermag hierover geen oordeel uitspreken. Bij navraag is mij gebleken, dat de patiëntjes met acuten m. WERLHOFII nog geen recidief gehad hebben.

Een miltvergrooting vond ik slechts bij enkele patiëntjes. Zeker kan dit niet als steun gelden voor KAZNELSON's theorie.

Het *cholesterine-gehalte* van het bloedserum, werd bij de patiëntjes III, IV en X bepaald en normaal gevonden. Bij patiëntje III geschiedde de bepaling twee maal. Het gehalte bleef hetzelfde. STEPP's opvattingen (zie historisch overzicht) kan ik dus niet deelen.

Bij drie patiëntjes, II, III en IV, bepaalde ik de *osmotische resistentie* der roode bloedlichaampjes. Twee ervan gaven normale waarden, éénmaal vond ik een belangrijk verminderde resistentie. Als constant voorkomend verschijnsel kan de veranderde resistentie dus niet worden beschouwd.

Evenals bij de gevallen van m. WERLHOFII, door GLANZMANN beschreven, kwamen in de families van verschillende van mijn patiëntjes ook bloeders of bloedsters voor.

Bij pat. XVI ontwikkelde zich bij een sepsis een aplastische anaemie. Een dergelijk geval, maar niet zoo uitgesproken als het door mij waargenomene, heeft SCHIPPERS beschreven en behoort tot de tamelijk zeldzame waarnemingen. De bloedingen hadden hierbij een geheel ander uiterlijk als die bij m. WERLHOFII, enz. Zij maakten den indruk van embolische bloedingen. De meeste hadden centraal een klein wit puntje en voelden aan alsof zij verheven waren boven het normale huidniveau. De bloedplaatjes waren bij dit geval totaal afwezig, terwijl in de milt niets werd aangetroffen dat wees op een abnormale verwoesting van bloedplaatjes.

Een geheel ander bloedbeeld trof ik aan bij patiëntje XIX, hoewel er enkele overeenkomsten bestonden met het voorgaande. De leucocytose ontbrak terwijl aanvankelijk ook een zeer sterke thrombopenie aanwezig was.

De roode bloedlichaampjes waren in aantal verminderd, om bij herstel weder toe te nemen. Ook het haemoglobinegehalte maakte een schommeling door. Men kan hier spreken van een ernstigen graad van anaemie, maar niet van een aplastische anaemie.

Zooals ik reeds mededeelde vertoonden de bloedingen voor een groot deel hetzelfde verschijnsel als bij pat. XVI en moeten

dus worden beschouwd als bloedingen, ontstaan door embolieën.

De ziektegeschiedenis van pat. X heb ik vermeld, omdat men hierbij ook het beeld heeft van een aplastische anaemie, maar ditmaal zonder huidbloedingen. De mogelijkheid bestaat dat deze aplastische anaemie zich ontwikkeld heeft in aansluiting aan de doorgemaakte mazelen en longontsteking. Het eenigste wat aangevoerd kan worden tegen de diagnose, is het optreden van een megaloblast. Maar volgens andere schrijvers is dit toch geen bezwaar de diagnose te handhaven.

De publicatie van de (verkorte) ziektegeschiedenis van pat. V met morbus Barlowii geschiedde voornamelijk, omdat ik hierbij ook pathologische vormen van bloedplaatjes kon waarnemen. Ook de resistentie der roode bloedlichaampjes was hierbij verminderd evenals in één geval van m. Werlhofii.

Het optreden van purpura bij anaemia pseudoleukaemica infantum (v. Jaksch) is reeds vroeger door anderen beschreven (o. a. Pfaundler) en ben ik in staat de literatuur met een geval te verrijken.

Het tweede geval kan anaemie pseudoleukaemica infantum (pat. XV) dat ik hieraan toevoeg, hoewel geen bloedingen aanwezig waren, is voornamelijk van belang wegens de sterke thrombopenie en dus voor de beschouwingen in het vorige hoofdstuk.

Bij pat. XVIII was ik niet zoo gelukkig om een aanval van buikpijn enz. te kunnen waarnemen, maar de anamnese is hier zoo typisch, dat zonder twijfel de diagnose purpura abdominals Henochii gesteld mag worden.

Het optreden van icterus tijdens den aanval is een niet zoo heel dikwijls waargenomen verschijnsel. Ik kan hieraan toevoegen, dat een dergelijk geval door mij ook gezien is bij een meisje, waarvan ik de ziektegeschiedenis niet publiceeren kan, wier lijden echter absoluut gelijkwaardig is aan dat van patiëntje XVIII). Mogelijk zal ik in staat zijn beide gevallen eens uitgebreider mede te deelen wanneer ik een aanval heb kunnen meemaken.

Patiëntjes XXII, XXIII en XXV vertoonen geheel het beeld van purpura abdominalis Henochii.

De localisatie der bloedingen is hier een geheel andere dan bij m. WERLHOFII. Voornamelijk treden bloedingen op in de buurt der gewrichten en wel aan de strekzijde der extremiteiten. Het zijn in hoofdzaak petechiën of bloedingen iets grooter van afmeting. Bij pat. XXII werden ook de sacraal- en symphisis-streek als localisatie-plaatsen aangetroffen.

Bij de patiëntjes XXII en XXIII doet zich als complicatie voor een nephritis. Op dergelijke complicaties is door HUTINEL reeds lang de aandacht gevestigd en wel speciaal bij de purpura rheumatica. De nephritis daarbij optredend wordt door hem als haar gevaarlijkste complicatie beschouwd [1]).

Van een chronisch intermitteerend optreden van HENOCH'SCHE purpura is mij tot nu toe niets gebleken, althans niet bij de patiëntjes, die in de kliniek waren opgenomen. Daartegenover staan de twee andere gevallen waarbij wel een chronisch intermitteerend verloop aanwezig is. Recidief bij het eerst weder verlaten van het bed zooals door SCHULTZ beschreven wordt, kon ik ook niet waarnemen.

Moeilijkheden kan de differentieel diagnose opleveren van purpura abdominalis en invaginatie, gelijk blijkt uit de publicatie van ZAAYER. Voor de diagnose: purpura abdominalis pleit steeds het ontbreken van een tumor in het abdomen, het te voorschijn komen van ontlasting (in de meeste gevallen) en de aanwezigheid van galbestanddeelen daarin. Volgens GLANZMANN moet men nog altijd bij het voelen van een tumor aan de mogelijkheid denken van een subsereus of submuceus bloedinfiltraat.

De bloedingen, die ik zag optreden bij pat. XXIV met een croupeuze pneumonie, zijn gelocaliseerd als bij purpura rheumatica en purpura abdominalis. Men zou dus hier kunnen spreken van een purpura rheumatica bij pneumonie.

Ga ik thans over tot een beschouwing der *bloedplaatjes,* dan werden in de meeste gevallen van m. WERLHOFII abnormale bloedplaatjes gezien. Bij het eene patiëntje treden zeer groote bloed-

---

[1]) GLANZMANN beschouwt deze nephrits als een „Ausscheidungsnephritis."

plaatjes het meest op den voorgrond, bij het andere abnormaal gebouwde. Kortweg wil ik ze noemen: pathologische bloedplaatjes. Maar niet alléén bij den m. WERLHOFII trof ik ze aan, ook éénmaal bij morbus BARLOWII, verder bij anaemia pseudoleukaemica infantum, bij purpura abdominalis en bij purpura rheumatica.

Aan den eenen kant ziet men dus het ontbreken van path. bloedplaatjes bij enkele gevallen van m. WERLHOFII, aan den anderen kant het optreden van deze path. bloedplaatjes bij purpura abdominalis, enz. De path. bloedplaatjes te beschouwen als typische verschijnselen uitsluitend voorkomende in het bloed bij m. WERLHOFII is dus onjuist. Reeds in het vorig hoofdstuk heb ik er op gewezen, dat dergelijke bloedplaatjes ook kunnen optreden in het bloed bij andere ziekten.

De sterke thrombocytose bij de purpura abdominalis is reeds eerder door anderen beschreven.

De thrombopenie bij den m. WERLHOFII is een verschijnsel, dat ook bij mijn gevallen bijna geregeld aanwezig was, hoewel lang niet altijd zoo sterk als door anderen gezien werd.

Onjuist lijkt het mij te spreken van essentiëele thrombopenie, zooals FRANK voorstelt bij m. WERLHOFII, omdat aan de thrombopenie niet *die* waarde moet worden toegekend, als hij doet.

Is het nu mogelijk de verschillende purpura gevallen onder te brengen in groepen?

Elke indeeling in groepen, ik gaf een overzicht hiervan in het eerste hoofdstuk, heeft tot nog toe niet den toets der critiek kunnen doorstaan, daar er zich ook herhaaldelijk gevallen voordoen, die niet of slechts met moeite onder te brengen zijn in een bepaalde groep. SCHULTZ b.v. vermeldt zulke atypische gevallen, evenals HESZ, die patiënten zag met typische verschijnselen van haemophilie en tevens van purpura.

In de laatste jaren is het de indeeling, door GLANZMANN gegeven, die op den voorgrond treedt; de vraag is evenwel of de samenstelling van de groep der anaphylactoïde purpura, een juiste is. v. BESSAU, maar vooral PFAUNDLER en v. SEHT hebben de

studie van GLANZMANN aan critiek onderworpen en kunnen met zijn opvattingen niet meegaan.

Mijn eigen materiaal vind ik niet uitgebreid genoeg om op grond daarvan de systematiek van GLANZMANN geheel te veroordeelen. Toch meen ik in dit opzicht een zeker standpunt in te mogen nemen.

Het bestaan van anaphylactoïde purpura berust m.i. slechts op hypothese. De gang van zaken, zooals GLANZMANN zich denkt, is ongetwijfeld ingenieus gevonden, maar feitelijk door niets bewezen. Het optreden van oedemen, urticaria enz. komt ook wel degelijk voor bij den WERLHOF-groep, zooals ook blijkt bij pat. II en uit de mededeelingen van PFAUNDLER. Zelf geeft GLANZMANN gevallen van anaphylactoïde purpura, die overhellen tot de WERLHOF-groep.

Steun zoekt hij verder bij MORO, die purpura-eruptie's zag na herenting. Het is zeer de vraag, of men hier van allergische reactie mag spreken. Ik vermeldde reeds de waarnemingen van NOCKE bij revaccinatie en de door mij zelf geobserveerde patiënte.

Bij beiden was waarschijnlijk infectie opgetreden en bij beiden deed zich het WERLHOF-type voor.

Ik geloof niet, dat het geven van een systematiek der purpura ons een stap nader brengt tot de oplossing van de vraagstukken, die zich voordoen bij de studie der purpura. Naar mijn meening moet men hier niet te veel in details afdalen en meer uit een klinisch oogpunt de purpura beschouwen.

De kliniek leert, dat meestal een infectie de oorzaak is voor het ontstaan van purpura.

De eene keer zal deze infectie zijn een neuscatarrh, een andere maal een pneunomie, een derde maal een sepsis, enz. Niet bij alle van de door mij waargenomen patiëntjes was een infectie aan te wijzen, bij de meeste daarentegen wel. Zoowel het WERLHOF-type als de andere vormen van purpura berusten op een infectie, in dit opzicht kan ik mij dus aansluiten bij een kleine groep van schrijvers n.l. bij NAEGELI en GIROUX.

Als gevolg van elke infectie kan dus zoowel de eene als de andere vorm van purpura optreden, de eene maal zullen door

indirecte werking der infectie de bloedplaatjes sterk verminderen in aantal, een ander maal zullen de bloedplaatjes (of hunne moedercellen) geen invloed ondervinden en weer een andere maal zal het aantal bloedplaatjes neiging vertoonen tot thrombopenie.

Ik zou haast een parallel durven trekken tusschen de beteekenis van het bloedbeeld bij andere ziekten, wat betreft de leucopenie en de thrombopenie.

De leucopenie bij den typhus abdominalis kan voor ons slechts een symptoom zijn, dat ons helpt bij het stellen van de diagnose. De thrombopenie kan ook slechts als een symptoom gelden, optredende bij purpura vormen en wel het frequenst bij den m. WERLHOFII (de pernicieuse anaemie enz. laat ik hier rusten).

Men zal dus kunnen aantreffen het type van den m. WERLHOFII met groote onregelmatig verspreide bloedingen, met vaak min of meer ernstige slijmvliesbloedingen of het type van de purpura simplex, rheumatica en abdominalis HENOCHII met meestal kleine, regelmatig verspreide bloedingen, en wat den laatst genoemden vorm betreft, gepaard gaande met heftige koliekpijnen en bloederige ontlasting.

Tusschen deze twee typen bestaan talrijke overgangen.

Uit het voorafgaande kan men derhalve opmaken, dat ik weer terugkeer tot de opvattingen der oudere schrijvers, en tevens voor alle vormen een infectie als aetiologisch moment meen te moeten aannemen.

In de pathogenese der purpura zal aan de milt een belangrijke rol moeten worden toegekend. De milt is ongetwijfeld een orgaan, dat bij alle mogelijke infecties een groote plaats inneemt. Onder den invloed van de infectie kan men zich voorstellen dat ook de functie der milt een verandering ondergaat. Hoe ik mij deze veranderde functie voorstel zal ik in het volgende hoofdstuk bij de bespreking der therapie uiteenzetten.

HOOFDSTUK V.

Prognose en therapie.

Aan de *prognose* der purpura wil ik hier slechts enkele woorden wijden. Het spreekt vanzelf, dat bij het stellen daarvan men zich eerst rekenschap dient te geven van het grondlijden. De prognose van den acuten m. WERLHOFII, optredende tengevolge van een infectie van onbekenden aard of van een of anderen bekenden lichten graad van infectie, mag men immers in het algemeen als gunstig beschouwen al schijnt volgens FRANK en KAZNELSON de kans op recidief groot. Volgens den eerstgenoemde moet daarentegen de prognose van den chronischen (intermitteerenden) vorm minder gunstig gesteld worden, omdat deze patiëntjes op den duur ten gronde zouden gaan aan een aplastische anaemie. Van een verandering in het bloedbeeld, die hierop wijst, heb ik bij mijn patiëntjes niets kunnen bemerken. Alleen bij pat. II zag ik een afname van de leucocyten, hetgeen dus volgens FRANK wijst in de richting van een zich ontwikkelende aplastische anaemie. Daartegenover staat evenwel, dat de algemeene toestand van het kind zooveel verbeterd was. Bovendien is het opmerkelijk, dat bij pat. IV eenzelfde gunstige wending optreedt, óók in het begin der puberteitsjaren, evenals bij pat. II. De kans dat de patiëntjes overlijden aan een ernstige slijmvliesbloeding schijnt gering te zijn, maar toch zal men goed doen de familieleden, daarvoor te waarschuwen en aan te raden, indien zich een dergelijke bloeding voordoet, onmiddellijk medische hulp in te roepen. Ik meen de prognose van den chronischen (intermitteerenden) m. WERLHOFII niet ongunstig te mogen stellen.

De prognose der purpura simplex, rheumatica en abdominalis,

is ook in het algemeen gunstig te stellen. De gevaarlijkste complicatie, die zich bij de twee laatstgenoemden kan voordoen, is waarschijnlijk de nephritis, waardoor de prognose meer ongunstig of twijfelachtig gesteld moet worden. De prognose bij purpura fulminans is absoluut infaust.

Kon ik zeer kort zijn over de prognose, iets anders is het met de *therapie,* waarbij ik langer zal moeten stilstaan.

Het is meestal een slecht teeken voor het medisch therapeutisch vermogen, als voortdurend nieuwe middelen worden aangeprezen als therapeutica bij een bepaalde ziekte of aandoening. Niet geheel ten onrechte kan men reeds hieruit de gevolgtrekking maken, dat van al deze therapeutica zeer weinige of zelfs geen één afdoende hulp kan verleenen. Zoo is het ook gesteld met de therapie der purpura. Vraagt men mij, welke therapie is afdoende gebleken, dan kan ik hier een kort antwoord op geven: bijna nooit kan men afdoende helpen, al ziet men soms van een enkel geneesmiddel een nuttig effect. Dit nuttige effect wordt bijna uitsluitend bereikt daar, waar de patiënten aan een locale bloeding dreigen ten onder te gaan. Maar om te voorkomen, dat later een herhaling van een dergelijke bloeding zich zal voordoen, staat men vrij wel machteloos.

Is een dergelijk pessimisme gegrond?

Men zal mij wijzen op de gevallen van Fonio, waarbij hij goede resultaten zag van zijn coaguleen, op de gevallen van v. Bosanyi, die gunstige gevolgen zag van het inspuiten van hypertonische zoutoplossing, op de resultaten, verkregen na miltexstirpatie, na bloedtransfusie en na miltbestraling.

Zeker er zijn door verschillende schrijvers een aantal gevallen medegedeeld, waarbij de door hen ingestelde therapie succes had, maar daar tegenover staat een minstens even groot aantal, ja misschien een nog grooter, waar noch het een noch het ander therapeuticum iets kon uitrichten.

Bij het meerendeel der schrijvers komt als aanhangsel van hunne publicatie een mededeeling voor over de door hen ingestelde therapie. Veel wijzer wordt men er niet door. Helpt het

eene therapeuticum niet, dan moet men een ander probeeren; de vaste lijn ontbreekt ten eenenmale. Is het te verwonderen dat daar, waar de kennis over de aetiologie en de pathogenese nog zoo gebrekkig is, voorloopig ook op therapeutisch gebied zoo weinig lauweren te plukken vallen?

Symptomatisch kan men b.v. bij de HENOCH'sche purpura de koliekpijnen bestrijden en van den leek een lauwertje deelachtig worden, maar invloed uitoefen op het verloop kan men nog altijd niet.

Ik wil thans eenige therapeutica bespreken.

Voordat DUKE en FRANK de aandacht vestigden op den verlengden duur der nabloeding bij een zekere groep van purpura, beheerschte de vraag der bloedstolling het veld der therapie. Men stelde zich de afsluiting van een bloedend vat uitsluitend voor als geschiedende door het bij de stolling optredende fibrine. Men was van meening, dat bij toediening van stoffen, die de stolling van het bloed versnelden, men tevens de bloedstelping verbeterde. In deze periode vindt men als therapeutica opgegeven (om slechts enkele te noemen): kalk, gelatine, pepton, serum.

De werking van kalk en gelatine komt volgens SCHMERZ op hetzelfde neer, daar de kalk in de gelatine het werkzame bestanddeel uitmaakt.

GLANZMANN raadt ook de bovengenoemde therapeutica aan, echter uit een geheel ander gezichtspunt dan de vroegere schrijvers en wel bij zijn groep van anaphylactoïde purpura. Daarbij gebruikt hij ze niet om de bloedstolling te bevorderen, want deze is bij dezen vorm van purpura normaal. Als eerste aangrijpingspunt voor een symptomatische therapie beschouwt hij echter de stomata van de capillairen, die hij meent door toevoeging van Ca. te kunnen verkleinen.

Daarnaast geeft hij adrenaline voor de opheffing der paralyse van de contractiele capillair-elementen, die door den sympathicus geïnnerveerd worden. Op deze werkt immers adrenaline antagonistisch ten opzichte van het door GLANZMANN aangenomen hypothetisch capillairvergift.

Volgens hem is verder soortvreemd eiwit bij de anaphylactoïde

purpura het werkzaamste. Als zoodanig komt de *gelatine*-therapie in aanmerking evenals de *serum*-therapie en het toedienen van *pepton*-WITTE. Zijn bedoeling daarmede is een desensibiliseering te bereiken, doordat hij de sensibiliseering voor bacteriëele producten door toevoer van minder vergiftig soortvreemd eiwit tracht te verminderen of weg te nemen.

Bij den m. WERLHOFII acht hij een *arsenicum*-therapie gerechtvaardigd evenals de bloedtransfusie (ELISABETH BENECKE raadt aan As in den vorm van solarson).

Door toediening van *coaguleen* (een bloedplaatjes-extract), meent FONIO de ontbrekende factoren bij den m. WERLHOFII, te kunnen aanvullen. Beziet men de resultaten, op deze wijze verkregen, dan is het onmogelijk de coaguleen-therapie onverdeeld te prijzen. Zeer groote hoeveelheden moeten soms worden ingespoten, voordat er van eenig effect sprake is: bovendien treden af en toe temperatuursverhoogingen en koude rillingen op.

KLINGER, GLANZMANN, VON BOSANYI en KATSCH zagen geen succes van coaguleen-toediening, of vinden haar uit een wetenschappelijk oogpunt onjuist.

STEPP raadt aan in hopelooze gevallen een poging met coaguleen te wagen (!) en is huiverig voor nevenwerkingen.

ELISABETH BENECKE, DUSCHKOW-KESSIAKOFF en JOST hadden wel succes met coaguleen (de laatste bij longbloedingen).

CHARLOTTE EHRENBERG zag slechts een voorbijgaande verbetering. Ik meen mij bij de groep van KLINGER c.s. te moeten aansluiten. Het lijkt mij onjuist dat FONIO, die zoo'n groote waarde toekent aan de thrombopenie — aan de sterke vermindering van de bloedplaatjes als *morphologische elementen* — als oorzaak voor het ontstaan der bloedingen, resultaat kan verwachten van de toediening van een *extract* van bloedplaatjes. Indien werkelijk dit extract zou helpen — gesteld derhalve dat inderdaad FONIO gelijk heeft — dan zou tevens diens opvatting over het ontstaan der bloedingen veroordeeld zijn. Immers een dergelijk extract kan alleen chemisch werkzaam zijn. Bovendien bestaat volgens KLINGER dit extract slechts *voor een deel* uit bloedplaatjes-extract en verder uit suiker en zout.

Door het standpunt, dat ik meen te moeten innemen ten opzichte van de pathogenese der purpura heeft de coaguleentherapie voor mij geen bekoring.

Na de publicatie van GLANZMANN is VON BOSANYI er toe overgegaan om *hypertonische NaCl-oplossing* intraveneus te injicieeren bij haemorrhagische diathese. V. D. VELDEN, die het eerst deze therapie invoerde bij haemoptoe, haematemesis, enz. verwachtte geen resultaat bij haemorrhagische diathese. Volgens V. BOSANYI moet men de juiste verklaring van de goede werking van NaCl niet terugvoeren op de haemostyptische werking, maar op twee andere omstandigheden.

Ten eerste verkrijgt men door het inspuiten van hypertonische zoutoplossing een stroom van weefselvochten naar de bloedbaan, waardoor een verdunning van het bloed ontstaat. Deze verdunning kan eenerzijds de werking van de in de bloedbaan circuleerende toxinen beinvloeden, daarnaast is het mogelijk, dat door de soort van de verdunning, antilichamen in de bloedbaan komen.

Ten tweede is het door den *naar* de bloedbaan gerichten vochtstroom onmogelijk geworden, dat er een stroom in omgekeerde richting is, dus met andere woorden: het bloed wordt belet uit te treden. Bij de anaphylactoïde purpura raadt hij aan, deze injectie symptomatisch toe te passen, deels tot bestrijding van de toxinwerking, deels tot mechanische rem voor het ontstaan van de bloedingen. Hierbij ziet hij evenwel over het hoofd, dat verdunning der toxinen geen symptomatische therapie is. Hij behandelde zeven gevallen en allen met succes. De hooger geconcentreerde oplossingen b.v. die van 10 % NaCl acht hij het beste [1]). Deze moeten dan dagelijks eenige malen worden ingespoten, daar de werking van het NaCl na 3—4 uur vermindert. De injecties kunnen even zoo goed subcutaan toege-

[1]) EBSTEIN raadt aan om aan deze oplossing een 0.02 % calciumchloride oplossing toe te voegen als stolling bevorderende stof. Ook schijnt het calciumchloride de kans op het ontstaan van leucocytose en koorts te verminderen (GORTER).

diend worden. De zoogenaamde zoutkoorts zag hij niet optreden.

STEINER zag evenwel bij ernstige bloedingen absoluut geen resultaat, CHARLOTTE EHRENBERG slechts een voorbijgaand, terwijl ELISABETH BENECKE het succes niet uitsluitend aan het NaCl durft toe te schrijven. De meeningen zijn dus ook over deze therapie zeer verdeeld.

De behandeling van purpura-patiënten met *proteïnen* is ingevoerd door DÖLLKEN. Hij zag verbluffende resultaten van intramusculaire melkinjecties. Koemelk, parenteraal gegeven, heeft een sterke werking op lever en kleinere bloedvaten en wordt door hem beschouwd als een zeker geneesmiddel. Deze therapie heeft een tweezijdige werking: ten eerste bewerkt zij een mobilisatie van de thrombokinase uit de lever, gevolgd door fibrinogeen-vermeerdering en ten tweede verminderen de proteïnen, in groote hoeveelheden toegediend, de doorlaatbaarheid van den wand van de kleinste bloedvaatjes. Een bezwaar van deze therapie is, dat de melk steriel moet worden opgevangen.

Een eenvoudiger wijze van uitvoering van de colloïd-therapie is de aderlating, waardoor een compensatorisch optreden van weefselplasma in het bloed ontstaat (LUITKLEN).

Ik heb reeds medegedeeld (zie Hoofdstuk I) dat KAZNELSON de milt een zeer belangrijken rol toekent in het ziektebeeld van den m. WERLHOFII. Bij zijn patiënten met m. WERLHOFII waarbij hij, uit een therapeutisch oogpunt, *miltexstirpatie* liet verrichten, zag hij kort na de operatie een zeer sterke toename van het aantal bloedplaatjes, een z.g.n. bloedplaatjes-crisis. Na deze crisis daalde het aantal bloedplaatjes weder, maar werd dit aantal niet meer zóó laag als voor den ingreep. Hij zelf is met zijn resultaten nogal ingenomen, hoewel het mij treft, dat bijna al zijn patiënten na korter of langer tijd recidief krijgen.

SCHMIDT zag resultaat in twee van de drie gevallen. Hij veronderstelt, dat wanneer succes uitblijft, de thrombolytische functie door andere organen is overgenomen.

CHARLOTTE EHRENBERG zag na miltexstirpatie bij thrombopenie, juist een geleidelijke daling van het aantal bloedplaatjes. Bij

ontslag van de patiënte bedroeg de duur der nabloeding, nog 6 min. (deze was tevoren 28 min). Het aantal bloedplaatjes was 16.818. Zij durft deze patiënte met een zoo'n sterke thrombopenie klinisch genezen (!) te noemen.

Ook GORKE en EPPINGER vermelden het ontbreken van een bloedplaatjes-crisis na miltexstirpatie n.l. bij aplastische anaemie met thrombopenie.

Daarentegen zag RETZLOFF wel succes. Een merkwaardige waarneming heeft MINKOWSKI gedaan. Deze bemerkte dat tijdens de miltexstirpatie, onmiddellijk nadat de bloedvaten van de milt onderbonden waren, de bloedingen van het mondslijmvlies ophielden. De miltexstirpatie acht hij slechts dàn aangewezen, wanneer alle andere middelen falen. In heftige gevallen kàn zij levensreddend zijn. Bij twee patiënten met pernicieuse anaemie had hij een gunstig effect, in tegenoverstelling van MÜHSAM, die van 17 patiënten er slechts één in het leven hield. Volgens WIENERT vindt men na miltexstirpatie nooit meer een normale bloedsamenstelling. Steeds kon hij een lymphocytose, mononucleose en eosinophilie vaststellen.

Een therapie, die nog geheel in de kinderschoenen staat, is kort geleden uitgedacht en toegepast door STEPHAN. Hij meent door *bestraling van de milt,* dezelfde uitwerking te verkrijgen als door bloedverlies n.l. verhooging van het stollingsvermogen van het bloed in vitro, door een concentratie van het fibrineferment, hetgeen weder op te vatten is als specifieke functieprikkeling van de reticulumcellen. Het reticulo-endotheliale celapparaat van de milt, is volgens hem, op te vatten als centraal orgaan van het stollingsysteem. De functievermeerdering van de miltpulpa door röntgenbestraling, moet theoretisch worden opgevat als de physiologische methode van bloedstelping bij veneuse en parenchymateuse bloedingen. Gunstige resultaten werden door hem gezien o.a. bij purpura fulminans (evenwel gecombineerd met t. b. c.).

Het organisme beantwoordt ieder bloedverlies met een verkorting van den stollingstijd.

Aan de bepaling van den stollingstijd in vitro hecht hij niet

veel waarde. Het is een relatief begrip en als absolute waarde alleen bruikbaar voor één en hetzelfde laboratorium, waar steeds onder dezelfde voorwaarden wordt gewerkt. Hij voert daarom in de „Gerinnungsbeschleunigungsfactor eines Serum" (G. B. F.) waaronder hij verstaat den stollingstijd van normaal bloed (van een contrôle-persoon) in minuten uitgedrukt, gedeeld door die van hetzelfde bloed waaraan 0.05 cM^3 serum van het bloed van het te onderzoeken individu is toegevoegd. Voor normaal serum bedraagt deze factor 1.4—1.8.

Naast de concentratie van het stollingsferment wordt door miltbestraling de tonus van de capillairen verhoogd en wordt aan de twee voorwaarden, welke hij stelt voor het tot stilstand komen van een bloeding, voldaan.

Zóózeer is hij van het succes van zijn therapie overtuigd, dat bij falen men zich de moeite kan besparen een andere therapie toe te passen, daar deze dan ook beslist zonder eenige uitwerking zal blijven.

Toename van het aantal bloedplaatjes treedt niet op of met andere woorden de thrombopenie blijft bestaan en toch ziet hij genezing.

Sieben acht deze therapie het beste, Neuffer zag eenig resultaat daarvan bij haemophilie. Wöhlisch bestraalde de miltstreek na miltexstirpatie en vond verkorting van den stollingstijd en vermindering van de G. B. F. op paradoxe wijze. De critiek van Szenes berust op absoluut foutieve gronden en wordt door Stephan afdoende weerlegd.

Jurasz acht de miltbestraling als prophylacticum voor bloedingen bij sommige operaties aangewezen, terwijl v. d. Hütten den indruk kreeg, dat de bloeding niets minder heftig was.

Feissly meent dat door de röntgenbestraling van de milt de leucocyten en bloedplaatjes, die voor deze stralen zeer gevoelig zijn, vernietigd worden waardoor het cytozym vrij komt, hetgeen het stollingsproces versneld.

Voor locale bloedstelpende therapie zijn naast het coaguleen verschillende preparaten in den handel. Coaguleen-verbandstof

(FONIO), CLAUDEN, BERGEL'sch fibrine strijden hier om den voorrang.

Zooals men uit dit niet al te uitvoerig overzicht zien kan bestaat er ook op therapeutisch gebied geen eenstemmigheid. Hoe kan men ook anders verwachten daar waar de eene schrijver het zwaartepunt legt in een prikkeling van het beenmerg, een andere in een verdichting der vaatwand enz.

Wanneer sommige schrijvers succes zagen van een bepaalde therapie, kan men zich zeer goed begrijpen, dat zij overtuigd waren deze beterschap uitsluitend te danken te hebben aan de door hen ingestelde therapie. Maar staat men er critisch tegenover, dan valt er wel wat op af te dingen. Het is niet de eerste maal in de geschiedenis der medische wetenschap, dat therapeutica, met veel enthousiasme aangeprezen, op den duur in de meerderheid der gevallen zonder eenige uitwerking bleven, jazelfs gevaarlijk bleken te zijn. Ik behoef slechts te herinneren aan het tuberculine (KOCH) en het optochine (MORGENROTH).

Het is een verkeerd standpunt, als men ten opzichte van iedere nieuwe therapie een afwachtende houding aanneemt, „de kat eens uit den boom kijkt," maar men moet er zich wel voor wachten, zich niet dadelijk te laten meeslepen door de gepubliceerde resultaten en zijn verwachtingen te hoog te stellen.

Mijns inziens is b.v. de Ca.-therapie „das Mädchen für alles," langzamerhand bezig terrein te verliezen, zeker dat der purpura.

Bij de haemorrhagische diathesen werd Ca. eerst gegeven, omdat men hiermede een verkorten stollingstijd bereikte en men meende, dat dit alleen voldoende was om het ontstaan van bloedingen te voorkomen of bestaande bloedingen te doen ophouden.

Zoolang men een dergelijk standpunt inneemt geeft men blijk van een absoluut gebrek aan eenig inzicht in de pathogenese. Door de stolling van het bloed te bevorderen kan men toch nooit het *ontstaan* van bloedingen tegengaan!

Met Ca. voor te stellen als een stof, die een vaat-verdichtenden invloed heeft, is toch wel wat al te naïf. Gesteld, dat men heeft een patiënt, overdekt met bloedingen, dan kan men zich toch niet voorstellen, dat het mogelijk is voldoende Ca. aan het

organisme toe te voegen, om al die millioenen en millioenen vaatstomata af te sluiten, tenzij men de voorstelling van SIEBEN aanvaardt, die meent dat het Ca. zich bindt aan eiwit (colloïdmolecule) waarop volgens hem de dichtmakende functie van het Ca. zou berusten.

RÖSSLER zag na intraveneuse Ca.-injectie, een vermindering van het aantal bloedplaatjes tot op een derde deel.

De parenterale toevoer van soortvreemd eiwit zoowel als het toedienen per os wordt ook aangeraden op grond van den stollingsbevorderenden invloed en is op dien grond te verwerpen. De reden waarom GLANZMANN meent deze therapie te moeten aanraden is, zooals wij gezien hebben, een geheel andere, maar het is nog een open vraag of de voorstellingswijze van hem wel de juiste is.

Niet in de samenstelling van het bloed moet men de oorzaak voor het ontstaan der bloedingen zoeken maar in den vaatwand. Niet de bloedsamenstelling moet men trachten therapeutisch te beïnvloeden, neen, den vaatwand. Wordt de therapie in deze richting geleid dan kan men eenig succes verwachten. Helaas is het alléén mogelijk de richting aan te geven, maar verder dan dit is men op het oogenblik nog niet, zoolang men niet nader kan aangeven hoe het komt, dat de vaatwand bloedbestanddeelen doorlaat. Twee theorieën staan mijns inziens, uit dit oogpunt gezien, het hoogst n. l. die van KLINGER en die van STEPHAN (wat betreft den tonus der capillairen).

Hoe moet men dan verklaren dat KAZNELSON e. a. na miltextirpatie (afgezien van latere recidieven) de bloedingen soms acuut zagen ophouden?

Zeker is zulks een opvallend verschijnsel, maar plaatst men hiertegenover het geval van CH. EHRENBERG, dan zal men dadelijk moeten erkennen, dat de toename van het aantal bloedplaatjes niets met het resultaat te maken heeft. De bloedingen blijven achterwege, omdat de *vaatwand* ondoorgankelijk is geworden.

Ik stel mij den volgenden gang van zaken voor: de al of niet doorgankelijkheid van den vaatwand staat v.n.l. onder invloed van de milt. In normale omstandigheden moet men zich denken een hormonalen invloed, uitgaande van het reticulo-endotheliale apparaat op den vaatwand. In pathologische omstandigheden, b.v. na een infectie, valt deze werking weg heeft men een dysfunctie van bovengenoemd apparaat (waarvan immers de milt een onderdeel uitmaakt) en wordt de vaatwand doorgankelijk.

Waarom of nu bij het eene individu bloedingen zullen optreden en bij het andere niet, onder dezelfde pathologische omstandigheden? Ongetwijfeld zal men moeten aannemen een zekere dispositie, een dispositie, die ook reeds door vele anderen als aanwezig wordt beschouwd.

Neemt men de milt weg dan moet het resteerende deel van het reticulo-endotheliale apparaat meer arbeid gaan verrichten, waardoor een overprikkeling optreedt, een meerdere afscheiding van het hormon, dat wederom den vaatwand beïnvloedt. Geen succes zal men van de miltexstirpatie zien, indien het geheele apparaat in een dusdanig atrophisch stadium is gekomen, dat van een functieprikkeling niets te verwachten is of dat de vaatwand niet in staat meer is, om te reageeren op het hormon.

Beschouwt men uit eenzelfde oogpunt den somtijds gunstigen invloed van de bloedtransfusie (Storm van Leeuwen, Grütz) dan kan men zich hierbij voorstellen een toediening van het ontbrekende hormon.

Een therapie, die de bedoeling heeft, een stroom van weefselvochten door de openingen in den vaatwand naar de bloedbaan te trekken, kan, zeker althans tijdelijk, een gunstigen invloed hebben, eenvoudig en alleen, omdat het uittreden in de tegenovergestelde richting onmogelijk gemaakt wordt. Men kan dus alleen symptomatisch te werk gaan op deze wijze. Waarom men soms gunstig blijvende resultaten ziet? Men kan zich voorstellen een uitlooging van het hormon uit de weefselvochten, maar ook, dat deze blijvende resultaten aan toevallige omstandigheden te wijten zijn; waarmede ik bedoel, dat men zonder injecties hetzelfde resultaat zou bereikt hebben. Indien men bij

een acuten m. WERLHOFII vanaf den beginne injecties geeft van een hypertonische zoutoplossing (of van coaguleen) en na verloop van eenigen tijd genezing intreedt, dan is men niet gerechtigd, dit resultaat zonder meer op rekening te brengen van de toegepaste therapie.

De drie gevallen van acuten m. WERLHOFII, door mij waargenomen, demonstreeren dit op treffende wijze.

Patiënt No. I gaf ik subcutane injecties van hypertonische NaCl-oplossing. Het kind krijgt een abces op de plaats van de injectie. De injecties werden niet voortgezet en genezing trad in. Was hier geen reden geweest om het geven der injecties stop te zetten, dan was na verloop van tijd het kind ook genezen ontslagen maar *dan* dank zij de therapie.

Ook bij patiëntje No. III zou ik niet gaarne de genezing willen toeschrijven aan de therapie.

Patiëntje No. XXI het derde geval van acuten m. WERLHOFII, dat ik kon observeeren genas zonder eenig therapeuticum. Had ik hier NaCl, coaguleen, serum, enz. gegeven, het effect ware schitterend geweest en zou weder een steun zijn geweest voor de desbetreffende therapie!

Bij den chronischen m. WERLHOFII zag ik, na injecties van hypertonische NaCl-oplossing wel eens voor korten tijd de bloedingen ophouden, maar een blijvende verbetering van den toestand ontbrak (zie hoofdstuk IV).

Mijn indruk is, dat de acute m. WERLHOFII, waarbij geen verband is aan te toonen met de een of andere ernstige infectie die behandeling vereischt, geneest, zonder dat men therapeutisch behoeft in te grijpen. Mochten zich heftige locale slijmvliesbloedingen voordoen dan kan men deze behandelen met de zoo juist besproken medicamenten.

Van miltbestraling, zooals STEPHAN die ingevoerd heeft, kan men wel eens goede resultaten zien. Men moet zich daarbij ook voorstellen, dat de milt tot meerdere functie geprikkeld wordt, althans dat deel van de milt, dat het hormon afscheidt. De gevallen, die hij mededeelt, zijn niet gelukkig gekozen. Gaarne zou ik

eens resultaten zien van chronische WERLHOF-gevallen, die geruimen tijd bestraald werden. Eénmalige bestraling heeft op het ziektebeeld géén invloed, zooals ik zelf kon vaststellen.

Mijn patiëntjes met chronischen m. WERLHOFII hebben allen geruimen tijd een stijgende dosis arsenicum gebruikt. Nooit viel er eenig effect van te bespeuren, om de mijns inziens voor de hand liggende reden dat men niet moet trachten in de eerste plaats het beenmerg te beinvloeden, maar den vaatwand.

Heeft men een chronischen m. WERLHOFII dan kan men met ons tegenwoordig therapeutisch vermogen niets uitrichten. Merkwaardig is evenwel de gunstige invloed van een verblijf buiten, onder gunstige omstandigheden. Patiëntje No. VI bracht twee zomers door, telkens voor den tijd van zes weken, in een vacantiekolonie (Egmond a/d Hoef). Bij terugkomst ontbraken de bloedingen bijna geheel. Patiëntje No. IV bracht geruimen tijd te Velp door en werd daar geobserveerd door een medicus. Het kind had gedurende het verblijf aldaar geen bloedingen, was opgewekt, had goeden eetlust, in één woord was een heel ander kind geworden. Zoodra het in Amsterdam was teruggekeerd, kwamen weder bloedingen te voorschijn.

De purpura simplex, rheumatica, abdominalis, enz., behandelt men het beste met bedrust en salicylpreparaten. De koliekpijnen kan men door het toedienen van atropine, laudanum enz. verzachten.

Om niet te uitvoerig te worden wil ik hier mijn beschouwingen over de therapie der purpura eindigen, waarbij ik er vooral op wil wijzen, dat een groot gedeelte der symptomatische behandeling onvermeld is gebleven.

AANHANGSEL.

HOOFDSTUK VI.

De hereditaire haemorrhagische thrombasthenie (Glanzmann).

Onder dezen naam heeft GLANZMANN een diathese beschreven, die zijns inziens nauw verband houdt met den m. WERLHOFII. Het was hem namelijk opgevallen, dat herhaaldelijk bij het opnemen der anamnese van WERLHOF-patiëntjes bleek, dat in de familie de vader, de moeder of een of ander mannelijk of vrouwelijk familielid lijdende was aan hardnekkige neusbloedingen, aan profuse menstruatie of aan heftige (soms doodelijke) bloedingen na kies-extracties. Voegt men hierbij de waarneming, dat bij bloedonderzoek een wat verlengde stollingstijd werd aangetroffen, dan begrijpt men dat de verleiding zeer groot was deze patiënten tot de haemophilici te rekenen.

Het is wederom een verdienste van GLANZMANN, dat hij getracht heeft ook hierin meer licht te brengen.

Hij kreeg onder behandeling een patiëntje van 15 maanden, dat vroeger steeds gezond was geweest en nu kort na elkaar een pneumonie en mazelen doormaakte. Enkele dagen later vertoonde het kind het beeld van den m. WERLHOFII, met verlengden duur der nabloeding, ontbrekende retractie en thrombopenie. Onder toename van het bloedplaatjes aantal trad genezing in. Interessant is zijn waarneming van de morphologische veranderingen der, na de genezing, het eerst weder optredende bloedplaatjes. Talrijk waren de sterk basophiele bloedplaatjes van verschillende grootte, velen zonder granula. Eenige dagen later, toen de bloedplaatjes wederom normaal in aantal waren, vertoonden zij sterke

anisocytose, enkele nog basophilie, enkele pyknose. Toen hij zijn onderzoek ook uitstrekte tot de familie van dit patiëntje, bleek hem, dat zich daarin vier maal m. WERLHOFII voordeed, n.l. tweemaal in de tweede en tweemaal in de derde generatie. Van de twaalf leden der tweede generatie, leden zes aan een haemorrhagische diathese n.l. vijf mannelijke leden en één vrouwelijk lid. In de derde generatie vond hij twee vrouwelijke leden en één mannelijk lid.

Het gelukte hem nog in acht andere families dergelijke hereditaire verhoudingen op te sporen. Indien ik in het kort weer wil geven hetgeen hij kon vaststellen en welke gevolgtrekkingen hij hier uit maakt, dan komt dit ongeveer op het volgende neer:

De m. WERLHOFII stelt voor een bijzonder zwaren manifestatievorm van een haemorhagische diathese, die hij voorstelt bovengenoemden naam te geven.

Deze diathese wordt met een zekere voorliefde, maar niet uitsluitend, door het vrouwelijk geslacht overgedragen. Beide geslachten worden in even sterken graad getroffen. In haar lichtsten vorm is zij zeer sterk verspreid, veel sterker dan men in het algemeen veronderstelt. Zelfs acht hij hare frequentie ongeveer zoo groot, als die van de exsudatieve diathese! De eerste manifestaties ziet men meestal optreden tusschen het tweede en derde jaar, wanneer de kinderen loopen en dikwijls vallen. Zeer geringe traumata laten groote ecchymosen achter. Evenals men van de exsudatieve diathese op lateren leeftijd niets meer bespeurt, evenzoo verdwijnt op zekeren leeftijd deze diathese. De verschijnselen, die men soms later wél kan waarnemen zijn: herhaaldelijk optreden van allerheftigste neusbloedingen (speciaal excacerbaties daarvan bij warm zomerweer), lang nabloeden van kleine snij- of steekwondjes, ernstige bloedingen na een kies-extractie (meestal niet zoo levensgevaarlijk als bij haemophilie). De menstruatie kan geheel normaal verloopen maar meestal lijden de vrouwen daarbij aan sterk bloedverlies, ook doet zich een enkele maal een ernstige graad van nabloeding voor bij een partus. Toch zijn de physiologische genitaalbloedingen van de vrouw niet in die mate gevaarlijk als men wellicht zou verwachten.

Slechts zelden ziet men bloedingen in de gewrichten ontstaan.

De duur der nabloeding is dàn alleen verlengd, wanneer thrombopenie aanwezig is. Maar ook de verhooging van den bloeddruk en vermindering van het fibrogeengehalte kunnen den duur verlengen.

Opvallend vindt hij de grootere uitstroomingssnelheid van het bloed uit een wondje. Hij meent dit te moeten toeschrijven aan een vermindering der viscositeit van het bloed.

De stollingstijd is meestal normaal, soms is hij verlengd, soms treedt ook in het geheel geen stolling in. Treed stolling op, dan begint zij wel op het normale tijdstip maar verloopt niet binnen den normalen tijd.

De retractie van den bloedkoek is in meer of minderen graad gestoord. Zeer opvallend is het, dat de retractie kan ontbreken bij een normaal aantal bloedplaatjes. Dit wordt niet verklaard door exogene invloeden, maar door endogene overerving. Het wezen van de diathese bestaat n.l. in een *functioneele* insufficientie der bloedplaatjes; de functie is gestoord of vernietigd.

Over het algemeen geldt voor deze diathese als meest karakterestiek verschijnsel, dat, terwijl de stollingstijd een normale kan zijn, de bloedstelping gestoord is.

De morphologie der bloedplaatjes is een abnormale. Men krijgt den indruk, zoo schrijft GLANZMANN, alsof meer dan de helft in verval is. Het hyaloplasma is onregelmatig begrensd en heeft een blauwe kleur. Vele bloedplaatjes hebben 1—2 granula; in sommige ontbreken zij totaal (degeneratie-vormen). Naast deze granulolyse ziet men zeer vaak pyknose. De zeer groote bloedplaatjes ontbreken ook hier niet, evenmin de zeer kleine. Nog een geheel anderen vorm van pathologische bloedplaatjes zag hij, waarvan de beschrijving reeds in een vorig hoofdstuk heeft plaats gehad. Opvallend vindt hij de sterke kwetsbaarheid van de granula, die hij vergelijkt met de ferment-dragende granula der leucocyten. De aretractozymie wil hij hiermede in verband brengen. Door erfelijken foutieven aanleg worden de bloedplaatjes getroffen door vermeerderde vernietiging.

Van het regeneratie-vermogen van de beenmerg-elementen,

wordt hierdoor meer geëischt. Voor de hand ligt, dat het regeneratie-vermogen af en toe te kort schiet, waardoor dan een tekort aan bloedplaatjes ontstaat met de daarmede gepaard gaande verschijnselen. Daarnaast is het niet onwaarschijnlijk, dat de producten van de vermeerderde bloedplaatjes-verwoesting (in de milt), vermoedelijk een beschadigenden invloed uitoefenen op het beenmerg.

Naast deze insufficientie der bloedplaatjes is aanwezig een gebrekkige vorming van de fibrine, waarvan een vermindering van het fibrinogeen de oorzaak is. Niet onmogelijk lijkt het hem, dat in werkelijkheid een primaire, een met de beenmerg insufficientie parallel gaande zwakte van de fibrinogeen vormende functie van de lever aanwezig is.

Veranderingen van de bloedvaten geheel uitschakelen doet hij niet, al legt hij hierin niet het zwaartepunt der diathese.

De thrombasthenie heeft als grondoorzaak een geërfde functioneele zwakte van de bloedvormende organen, speciaal van het beenmerg, een *myelasthenie*. De thrombasthenische individuën hebben vaak een asthenischen habitus. De combinatie met neuropathie zag hij herhaaldelijk evenals bij de hereditaire haemophilie. Noodzakelijk is het deze diathese scherp tegenover de haemophilie te stellen, daar verwarring niet alleen mogelijk is, maar tot nog toe steeds plaats heeft gehad.

In de allereerste plaats valt op het verschil in hereditaire verhouding. Bij de haemophilie kunnen alleen de mannelijke leden getroffen worden, terwijl de vrouwelijke de overbrengsters zijn. Bij de diathese van GLANZMANN worden zoowel de mannelijke als de vrouwelijke leden getroffen en in gelijke mate.

Bloedingen in de gewrichten, herhaaldelijk gezien bij haemophilici, ontbreken meestal bij de diathese van GLANZMANN.

Haemophiel bloed stolt zeer langzaam.

Treedt ten slotte stolling in, dan is het stolsel stevig en vertoont het normale retractiliteit.

De bloedplaatjes zijn resistenter, laten daardoor moeilijk het thrombozym los (pachydermie), hetgeen voor een normaal verloop der stolling noodzakelijk is.

Differentieel diagnostische moeilijkheden kunnen, volgens hem, zich alleen voordoen indien bij haemophilie secundair een uitputtingstoestand ontstaat van het beenmerg door kort na elkander optredende bloedverliezen. Dit kan zich uiten in vermindering van het aantal bloedplaatjes en irretractiliteit, maar daarnaast zal men dan meestal een uitgesproken leucopenie en anaemie vinden.

Een tweede diagnostische moeilijkheid kan zich voordoen, indien bij de thrombasthenie een vertraagde stolling aanwezig is, welke haar oorzaak vindt in gebrek aan fibrinogeen, waardoor het dikwijls niet gelukt het juiste tijdstip aan te geven, waarop de stolling geëindigd is, omdat het overblijvende plasma vloeibaar blijft door het uitzakken der roode bloedlichaampjes.

Bij de haemophilie bestaat een bradythrombie in tegenstelling met de asthenische tachythrombie van zijn diathese. In den naam, dien hij zijn diathese geeft, wil hij uitdrukken een hereditaire zwakte van de thrombusvorming.

Ongetwijfeld verdient GLANZMANN's diathese de aandacht van allen, die zich bezig houden met de studie der diathesen. Menig onderzoeker zal nu nog wel eens zijn haemophilie-gevallen toetsen aan de bovenstaande opvattingen en zeker zullen vele gevallen, die tot nog toe als haemophilie beschouwd werden, straks blijken tot de boven geschetste diathese te behooren.

Bovendien wordt met de herkenning en invoering van deze thrombasthenische diathese met één slag de strijd beëindigd over het al of niet voorkomen van haemophilie bij vrouwen. In den vervolge zullen de vrouwelijke bloedsters niet meer tot de haemophielen gerekend kunnen worden. Daar waar hereditaire verhoudingen bestaan zal men ze onderbrengen bij de hereditaire haemorrhagische thrombasthenie.

BUCURAS komt na een critische studie van tweehonderd gevallen van haemophilie tot de slotsom, dat deze bij vrouwen niet voorkomt. Bij geen van de als haemophilie beschreven gevallen is de haemophilie volgens hem bewezen. De vrouw brengt de haemophilie over, zonder zelf bloedster te zijn.

Zonder twijfel is zijn critiek een krachtige steun voor het bestaansrecht der diathese van GLANZMANN.

PETERS heeft een geval beschreven van vrouwelijke haemophilie, dat als twee druppels water lijkt op die van GLANZMANN. Hij oppert reeds de mogelijkheid, dat men op dit gebied tot andere denkbeelden zal komen en het later op een juistere wijze zal intrepreteeren. Ook hij gevoelt dus de onjuistheid om van vrouwelijke haemophilie te spreken!

LATZKO noemt een dergelijk geval rudimentaire haemophilie.

ADLER beschrijft eveneens een familie met bloeders en bloedsters, zonder dat hij hen als uitgesproken haemophiel beschouwt.

SCHLOESZMANN wijst op enkele afwijkingen in de erfelijkheid in sommige haemophiele familiën.

NEUFFER bestraalde bij enkele van SCHLOESZMANN's patiënten de milt. De stollingstijden, die hij vond bij deze haemophielen, waren niet zoo sterk verlengd als men verwachten zou, zoodat ik mij afvraag of het echte gevallen van haemophilie waren.

GOODALL vermeldt een geval van vrouwelijke haemophilie. KLINGER meent, dat het aantal haemophiele vrouwen zelfs grooter is dan het aantal haemophiele mannen en vermoedt, dat er verband bestaat tusschen haemophilie en haemorrhagische diathesen en zijn er dus aanrakingspunten met de opvattingen van GLANZMANN.

Volgens de statistieken van SAHLI en LÖSSEN komt de haemophilie uitsluitend bij mannen voor.

Het zou geen moeite kosten om deze rij van schrijvers met een groot aantal te vermeerderen. Ik wil dit evenwel nalaten, daar men reeds nu een voldoenden indruk heeft gekregen. Tusschen de regels door lezende, voelt men als het ware, dat men reeds lang een oplossing gezocht heeft voor het vraagstuk der vrouwelijke haemophilie en al kan niet ieder geheel met GLANZMANN medegaan, toch vind ik, dat hem de eer toekomt de oplossing te hebben gevonden.

Ik wil hier eveneens aan toevoegen de ziektegeschiedenis van een familie door mij waargenomen, die naar ik meen, behoort gerangschikt te worden onder de hereditaire haemorrhagische thrombasthenie.

Juffr. S. v. d. V.—v. d. Z., oud 37 jaar, opgenomen in de kliniek van Prof. BURGER.

Anamnese op 25 Oct. '19.

Patiënte is afkomstig uit een bloedersfamilie. Drie dagen geleden is een kies getrokken en sinds dien is het wondje blijven bloeden. Ze heeft veel bloed daardoor verloren, is duizelig, heeft last van oorsuizen, sterretjes voor de oogen en is licht in het hoofd. Vroeger heeft zij herhaaldelijk na kleine verwondingen lang nagebloed. De menstratie treedt ongeregeld op, is zeer profuus, duurt ± 9 dagen. Bij haar 4 bevallingen heeft ze zeer veel bloedverlies gehad, zonder dat er evenwel bijzondere maatregelen moesten genomen worden om de bloedingen tot staan te brengen.

Status praesens.

Patiënte maakt geen zieken indruk en is zeer weinig anaemisch. Ooren en neus: geen afwijkingen.

Mond: De eerste molaris rechts boven ontbreekt. Geen bloeding uit de gaten van de wortels maar wel uit het bij het trekken losgescheurde slijmvlies van den proc. alveolaris. Na druktamponade met adrenaline, daarna met coaguleen staat de bloeding.

Pharynx en larynx: geen afwijkingen.

Hart en longen: geen afwijkingen.

29 Oct. '19. Na de tamponade heeft patiënte niet meer gebloed. Wordt voor nader onderzoek overgeplaatst naar de kliniek van Prof. SNAPPER. De laatste dagen vertoonde zij homosexueele neigingen.

Verslag van het verblijf in de kliniek van Prof. SNAPPER:

3 Nov. '19. Patiënte heeft niet meer gebloed, algemeene toestand zeer goed, geen klachten.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 3.070.000; hgb. = 82 %; W.bl. = 6.937; Bloedpl. = 165.780; Nabloeding = 3½ min.; Stoll. = normaal; retractie: begint op te treden binnen den normalen tijd, maar wordt niet volledig. Er blijft in het midden een bloedzuiltje, omgeven door het uitgetreden serum. Onder in het buisje is een groote hoeveelheid gesedimenteerde roode bloedlichaampjes (hetgeen overeenkomt met de afbeelding, die GLANZMANN hiervan geeft). Stuwingsproef valt positief uit.

Leucocytenformule:

N. = 58 %; E. = 4.5 %; Mestc. = 0 %; L. = 30.5 %; Monoc. = 7 %.

27 Nov. '19. Geen afwijkingen.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 5.075.000; hgb. = 90 %; W.bl. = 6.250; Bloedpl. = 238.525; Nabloeding = 3½ min.; Stoll. = normaal; retractie = evenals op 3 Nov. '19.

Leucocytenformule: N. = 67.25 %; E. = 2.25 %; Mestc. = 1 %; L. = 25 %; Monoc. = 4.5 %.

Een groot aantal bloedplaatjes is azurophiel en een bijna even groot aantal is basophiel gekleurd. Enkele bezitten géén granula, andere slechts één of enkele. Groote vacuolen tusschen de granula. Anisocytose der bloedplaatjes.

Deze juffrouw v. d. V.—v. d. Z. heeft 3 kinderen gehad. Een kind (jongetje) is overleden, toen het $4^1/_2$ maand oud was, waarschijnlijk tengevolge van een invaginatie (bloederige luiers, braken) en is tijdens de operatie gestorven. Van de 3 kinderen, die nog in leven zijn, zijn de 2 oudste bloeders, de jongste (een meisje) heeft nooit eenige verschijnselen daarvan vertoond.

De oudste zoon Jan, geboren 30 Oct. 1904, is herhaaldelijk opgenomen in het Binnen-Gasthuis wegens bloeduitstortingen in gewrichten enz.

Op 9 Sept. 1911 werd Jan opgenomen in de kinderkliniek afd. Prof. DE BRUIN.

Anamnese: Patiëntje is sinds 8 dagen ziek. De rechter knie was al 3 weken pijnlijk en werd nu in eens dik, gepaard gaande met koorts. De jongen sukkelde altijd, 2 jaar geleden had hij een dikken enkel, een jaar geleden na roodvonk dikke ellebogen. Nu heeft hij behalve een dikke knie ook dikke ellebogen en pijn in de linker zijde. Twee jaar geleden heeft hij, uit een wond na een val, zeer lang gebloed. Eens na het trekken van een kies heeft hij 2 dagen lang gebloed.

Status praesens: In linker helft van de buik en in de intercostaalruimten pijnlijke drukpunten. Het rechter been is zeer pijnlijk in het kniegewricht. Duidelijke zwelling van het geheele gewricht. De rechter voet ligt in binnenwaartsche rotatie. De andere gewrichten zijn niet pijnlijk of gezwollen. Het kniegewricht voelt niet warm aan. Temp. = 38.3° C.

14 Sept. '11. De gezwollen knie voelt warm aan, maar is minder pijnlijk.

15 Sept. '11. De kniezwelling neemt af. PIRQUET +.

1 Oct. '11. De kniezwelling is bijna verdwenen en onpijnlijk. Massage.

10 Oct. '11. Aan weerszijden van de patella nog een lichte zwelling.

16 Oct. '11. Ontslagen. *Diagnose: haemarthros genu.*

Op 20 Aug. '12 wordt hij wederom opgenomen op bovengenoemde afdeeling. Sinds enkele dagen klaagt hij over pijn in den buik en rechter heup. Den laatsten tijd had hij voortdurend aanvallen van buikpijn. Kort geleden had hij opeens een dikken hals.

Uit den status praesens neem ik over: Rechts in den buik iets meer spierspanning dan links, geen pijnlijkheid bij druk. De streek van het rechter heupgewricht is pijnlijk bij druk, vooral de liesplooi. De bewegingen in dit gewricht zijn beperkt, vooral de strekbeweging, abductie en adductie. Urine: geen afwijkingen. PIRQUET: licht +.

Na ruim 14 dagen is de bloeding geresorbeerd en wordt hij als genezen ontslagen.

Op 25 Febr. '15 wordt Jan weder op dezelfde afdeeling opgenomen. Een week geleden is hij gevallen; daarna heeft hij pijn in den rug gekregen en moest hij in bed blijven. Als hij probeerde te staan stond hij scheef. Gisteren klaagde hij over buikpijn, steken in de oogen en hoofdpijn. Pijn bij het urineeren. Hij zou koorts gehad hebben.

Aan de organen zijn geen afwijkingen te vinden. Reflexen: kniepeesreflexen zeer hoog, geen clonus; achillespeesreflexen ook wat verhoogd; voetzoolreflexen: onduidelijk STRÜMPELL. De buikreflexen zijn niet op te wekken. Op den rug links van de wervelkolom, ter hoogte van de lumbale en onderste dorsale wervels is een tumor zichtbaar, die fluctuatie vertoont. De huid is daar ter plaatse wat verkleurd. Druk op schouders of schedel is niet pijnlijk, evenmin het bekloppen der wervels. Ter hoogte van de tumor bestaat zoowel spontaan als bij beweging en bij druk pijn. Compressie van de thorax veroorzaakt ook daar ter plaatse pijn. Sensibiliteitsstoornissen zijn afwezig. Thuis heeft patiëntje incontin. urinae gehad, hier is hij weer continent.

Urine: geen afwijkingen. De eerste 20 dagen lichte temperatuursverhooging.

Diagnose: bloedcyste.

Langzamerhand treedt resorbtie op.

Op 24 Maart '15 wordt het patiëntje ontslagen.

Op 21 Aug. '19 wordt hij opnieuw opgenomen, nu in de kliniek van Prof. RUITINGA, omdat hij, nadat hij een stomp tegen zijn neus en mond gehad heeft, voortdurend bloedt uit den neus en uit een wondje van de lip. Bij opname is de neusbloeding tot staan gekomen, de lipwond bloedt nog steeds door.

Op 23 Aug. '15 staat ook deze bloeding na behandeling met adrenaline. Den 26en begint de bloeding weder opnieuw: subcutane injectie van 5 cM³. versch konijnenserum. Denzelfden nacht verliest hij evenwel zeer veel bloed, thans helpen adrenaline-watjes niets. Het wondje wordt nu behandeld met penghawan Djambi. Sindsdien staat de bloeding. Enkele dagen later wordt hij ontslagen, de bloeding heeft zich niet meer herhaald. Tijdens zijn verblijf in de kliniek heeft patiëntje nooit koorts gehad.

In November '19, urineert hij een week lang bloederige urine.

1 Dec. '19. **Bloedonderzoek** (op het laboratorium van Prof. DE BRUIN): R.bl. = 3.600.000; hgb. = 75 %; W.bl. = 7.468; Bloedpl. = 241.200; Nabloeding = 3 min.; Stoll. = iets verlengd; retractie verloopt op dezelfde wijze als in het bloed van de moeder (zie status moeder 3 Nov. '19).

Leucocytenformule: N. = 66.7 %; E. = 1.3 %; Mestc. = 0.3 %; L. = 27.3 %; Monoc. = 4 %.

De bloedplaatjes vertoonen dezelfde afwijkingen als reeds bij de moeder beschreven zijn.

Over het jongste zoontje Willem, geboren 16 Dec. 1909, deelt de moeder het volgende mede:

Vanaf zijn geboorte heeft hij last van bloedingen, zoodra hij zich stoot, ontstaat op die plaats een groote bloeduitstorting.

Toen hij $3^1/_2$ jaar was heeft hij na een val op het hoofd een zóó groot haematoom gehad, dat zijn geheele gezicht doorloopen was van het bloed. Opname was noodzakelijk.

Op 5 jarigen leeftijd is hij 3 × opgenomen wegens haematoom van de tong.

Na een val op een zandkarretje had hij een snede over de wang, die zoodanig bloedde, dat wederom opname noodzakelijk was. Na dien tijd had hij herhaaldelijk moeilijk te stelpen neusbloedingen.

1 Dec. '19. **Bloedonderzoek** (op het laboratorium van Prof. DE BRUIN): R.bl. = 3.410.000; hgb. = 90%; W.bl. = 9.125; Bloedpl. = 221.650; Nabloeding = normaal; Stoll. = normaal; retractie: begint na 10 min. maar wordt niet volkomen; er zet zich zeer weinig serum af; een geringe hoeveelheid gesedimenteerde roode bloedlich. op den bodem.

Leucocytenformule: N. = 54.5%; E. = 3%; Mestc. = 0%; L. = 35.5%; Monoc. = 7%.

Slechts enkele weinig gegranuleerde bloedpl., zeer groote bloedpl. ontbreken. In het preparaat, gefixeerd volgens Mej. Dr. VAN HERWERDEN, zijn ook enkele bloedpl. te zien zonder granula.

Op 29 Maart '20 wordt Willem ter observatie opgenomen in de kliniek van Prof. SNAPPER, wegens voortdurende stekende buikpijn. Bij onderzoek blijkt, dat de rechter longtop iets gedempt is, brommende rhonchi te hooren zijn in den rechter top en linker oksel, de rechter thorax-helft achter blijft bij het inspirium. Het gezicht is wat opgezet. In de urine en faeces zijn geen afwijkingen. Koorts is afwezig.

Op het linkerdijbeen is een groot subcutaan haematoom, hetgeen spontaan is ontstaan.

1 April '20. **Bloedonderzoek:**

R.bl. = 4.945.000; hgb. = 90%; W.bl. = 6.187; Bloedpl. = 425.270; Nabloeding = $3^1/_2$ min.; Stoll. = normaal; rectractie: zoo goed als geheel ontbrekend (vorm der bloedzuil als bij de moeder).

Leucocytenformule: N. = 55%; E. = 5%; Mestc. = 2%; L. = 32%; Monoc. = 6%.

De bloedpl. vertoonen geen afwijkingen.

6 April '20. Het haematoom verdwijnt geleidelijk.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 4.475.000; hgb. = 92%; W.bl. = 5.093; Bloedpl. = 165.575; Nabloeding = 6 min.; Stoll. = iets verlengd; Retractie = bijna geheel ontbrekend.

Leucocytenformule: N. = 52%; E. = 1.5%; Mestc. = 0%; L. = 41%; Monoc. = 5.5%.

De meeste bloedpl. vertoonen talrijke granula in een ongekleurd plasma,

sommige bezitten absoluut geen granula. Over het algemeen zijn zij wat grooter dan op 1 April.

Op 14 April wordt de jongen genezen ontslagen.

1 Dec. '20 wederom opgenomen in bovengenoemde kliniek wegens een subcutaan haematoom van het linker dijbeen (spontaan opgetreden).

Bloedonderzoek:

R.bl. = 3.105.000; hgb. = 65 %; W.bl. = 10.687; Bloedpl. = 409.860; Nabloeding = 2 min.; Stoll. = normaal; Retractie = ?

Leucocytenformule: N. = 72.7 %; E. = 0.3 %; Mestc. = 0 %; L. = 21 %; Monoc. = 0.7 %; pathol. L. = 0.3 %.

Op 300 witte cellen wordt een normoblast geteld.

Een enkel bloedplaatje is basophiel gekleurd.

9 Dec. '20. Haematoom neemt in grootte af, geen pijnlijkheid meer.

Bloedonderzoek:

R.bl. = 4.315.000; hgb. = 78 %; W.bl. = 8.812; Bloedpl. = 587.210; Nabloeding = 1 min.; Stoll. (vena bloed) = wat verlengd n.l. 55 min.; Retractie = normaal (0.7 cM³. bloed geeft 0.4 cM³. serum).

Leucocytenformule: N. = 41 %; E. = 2 %; Mestc. = 0.3 %; L. = 53 %; Monoc. = 3 %.

Slechts enkele bloedpl. hebben spaarzame granulatie, zeer groote bloedplaatjes ontbreken.

Bij het opnemen van een uitgebreider familie-anamnese, blijkt dat in de familie van vaderszijde zeer veel gevallen van tuberculose voorkomen.

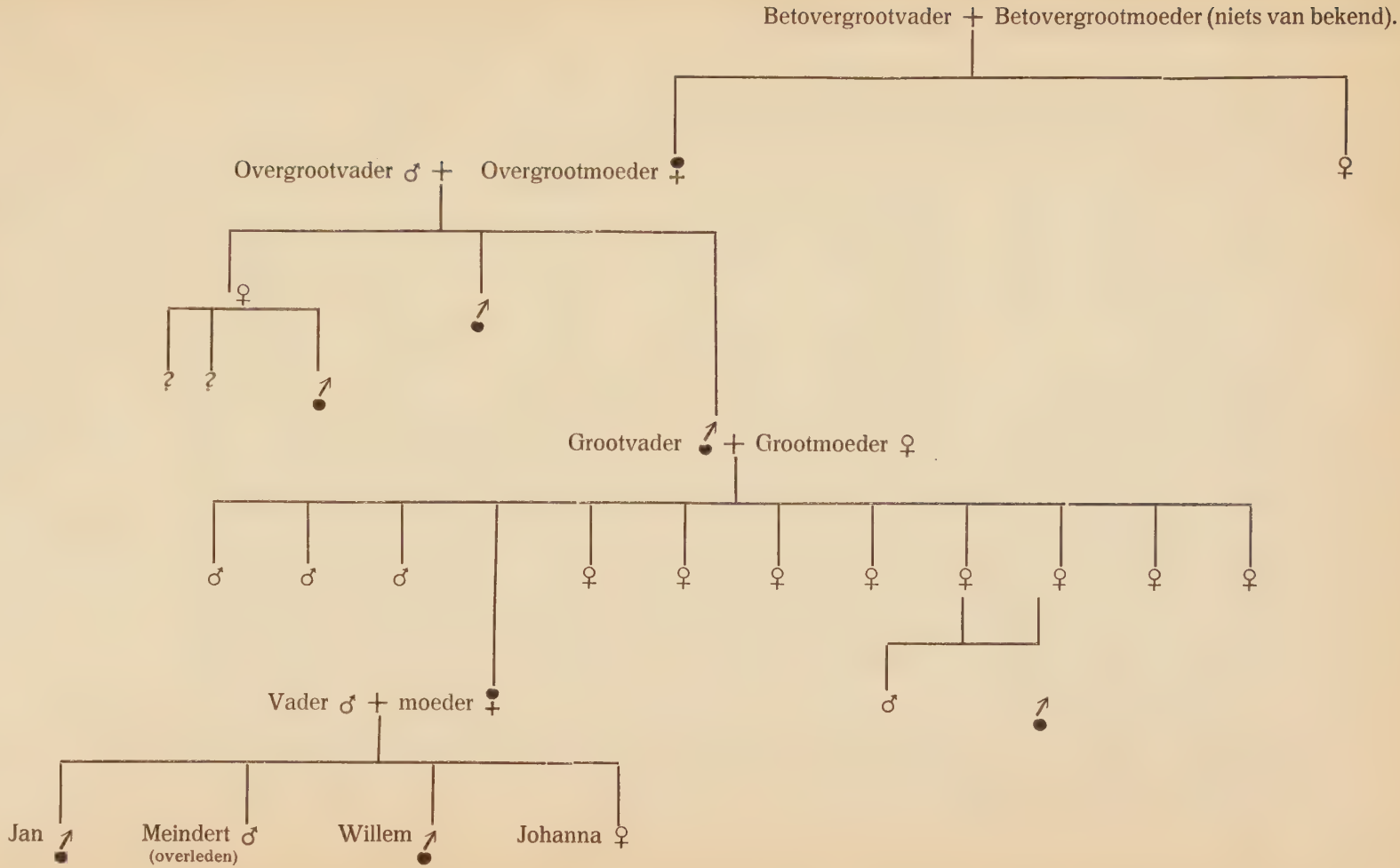
Ook de vader schijnt in lichten graad tuberculeus te zijn. Vroeger was hij potator, de laatste jaren drinkt hij evenwel in het geheel niet meer.

In de familie van de moeder zijn verschillende leden bloeders. Zeker loont het de moeite een stamboom op te maken, welken ik hierachter laat volgen (de bloeders en bloedsters zijn zwart gemerkt).

Bezie ik uit een erfelijkheidsoogpunt dezen stamboom, dan blijkt, dat in deze familie de bloedsters naast de bloeders vertegenwoordigd zijn, al hebben de bloeders in aantal de overhand.

De moeder is zelf bloedster, hoewel in niet zulk een sterken graad als haar kinderen. Hetzelfde doet zich voor bij de overgrootmoeder van de jongens, die bloedster is en het overbrengt op den grootvader van de jongens en op haar anderen zoon.

We zien dus bij deze familie een bijzonderheid in de erfelijkheid, afwijkend van die, welke bij haemophilie voorkomt, doch overeenkomend met die bij de diathese van GLANZMANN. Het


Betovergrootvader + Betovergrootmoeder (niets van bekend).
Overgrootvader ♂ + Overgrootmoeder ♀
♀
♀
? ?
Grootvader ♂ + Grootmoeder ♀
♂ ♂ ♂
♀ ♀ ♀ ♀ ♀ ♀ ♀ ♀
♂ ♂
Vader ♂ + moeder ♀
Jan ♂
Meindert ♂ (overleden)
Willem ♂
Johanna ♀

andere groote verschil met den stamboom van een haemophilie familie is de aanwezigheid van bloedsters.

Resumeer ik de resultaten van het bloedonderzoek, dan wil ik opmerken, dat:

het aantal roode bloedlichaampjes meestal wat beneden normaal is;

dat het aantal bloedplaatjes steeds normaal is te noemen of iets boven normaal;

dat deze bloedplaatjes in hunne morphologie afwijkingen vertoonen, zooals die door GLANZMANN beschreven zijn, hoewel niet in die sterke mate;

dat de duur der nabloeding soms iets verlengd is;

dat de stolling van het bloed in den normalen tijd verloopt (behalve éénmaal bij bloed, verkregen door venapunctie, waar de stollingstijd wat verlengd genoemd kan worden, maar toch niet in die mate, zooals dat bij haemophilie voorkomt (SCHLOESZMANN);

dat de retractie van den bloedkoek niet normaal is en groote overeenkomst vertoont met die bij h.h. thrombasthenie.

Er zijn dus inderdaad groote overeenkomsten met de gevallen door GLANZMANN beschreven, terwijl er feitelijk geen aanknoopingspunten zijn met de haemophilie.

Een duidelijke m. WERLHOFII heeft zich tot nu toe in deze familie niet voorgedaan. In de familiën door GLANZMANN beschreven, blijkt ook niet altijd duidelijk het bestaan van een m. WERLHOFII.

De pathologische bloedplaatjes zijn, voor zoover mij bekend, nooit bij haemophilie beschreven.

De retractie wordt bij haemophilie normaal gevonden.

Gewrichtsbloedingen doen zich wel voor in de door mij waargenomen familie, hetgeen dus een uitzondering vormt op de symptomen, hoewel GLANZMANN deze uitzondering toch als zeer mogelijk beschouwt.

Het fibrinogeengehalte van het bloed wordt bij haemophilie normaal gevonden. Hieraan kan de publicatie van RABE en SALOMON niets veranderen, daar terecht door DENECKE is opgemerkt, dat hun geval géén haemophilie is.

Het behoeft niet te verwonderen, dat GLANZMANN — en ik ga hierin gaarne met hem mede — zijn diathese scherp tegenover de haemophilie stelt. De vraag blijft, of GLANZMANN juist doet met zooveel waarde te hechten aan de pathologische bloedplaatjes. De mogelijkheid, dat wij naast deze afwijkingen van de bloedplaatjes ook een erfelijke minderwaardigheid van het bloedvaatstelsel hebben, lijkt mij niet geheel te verwerpen, vooral met het oog op hetgeen ik reeds eerder mededeelde.

In alle geval is het zeer zeker van belang ook aan dit vraagstuk verdere aandacht te wijden. Tot nu toe is er over het algemeen zeer weinig nota genomen van deze diathese. In de nieuwere drukken der leerboeken vind ik er zelfs geen woord over. Ik krijg den indruk, alsof men een afwachtende houding aanneemt.

Of de naam dien GLANZMANN aan zijn diathese gaf stand zal houden? Mij lijkt het beter van *pseudohaemophilie* te spreken, een naam, die vaak misbruikt wordt voor op zichzelf staande purpura-gevallen, waarbij van herediteit geen sprake is en daaraan denkt men toch in de allereerste plaats, als men den naam haemophilie leest.

GERAADPLEEGDE LITERATUUR.

ADDIS. Edinb. Med. Journal 1910 (Ref.).
ADLER. Wiener kl. W. 1912 No. 16 S. 614.
ASCHOFF. Pathologische Anatomie. Dritte Auflage.
BAUER und ASCHNER. Münch. m. W. 1920 No. 3 (Ref.).
J. BAUER. Archiv f. Kinderh. Bd. XLIV S. 41.
——. Zschr. f. angewandte Anat. und Konstitutionslehre. Bd. V Heft 1/2.
BENECKE. Folia haematologica Bd. XXI 1917. Therapie d. Gegenwart 1917 No. 12.
BESSAU. Jahrb. f. Kinderh. Bd. LXXXIV 1916.
BITTORF. Deutsch. Archiv f. kl. Med. Bd. CXXXIII Heft 1/2.
BLOCH. Lancet 1920 II p. 301.
BORCHARDT. Ergb. d. inn. Med. u. Kinderh. Bd. XVIII 1920.
v. BOSANYI. Jahrb. f. Kinderh. Bd. XC Heft 1 1919.
BRANDT. Feldärztliche Beiträge zur Münch. m. W. 1917 S. 635.
HEDWIG BRANDT. Archiv f. Kinderh. Bd. LXVII Heft 5/6 1919.
BRIEGER. Deutsch. m. W. 1920 No. 38 S. 1053.
BRUINING. Geneeskundige Bladen 1918.
BUCKMANN and HALLISEY. Journ. of Arn. Med. Ass. Vol. LXXVI No. 7 1921.
BUCURAS. Über Hämophilie beim Weibe. Wien 1920 (Ref.).
BUTLER. Diagnostics of internal Medicine. Bloodplates. 1918.
CANNATA. Deutsch. m. W. 1911 No. 21 S. 985.
COHEN. Archives Medicales Belges. Liège. Dec. 1920. Bd. LXXIII No. 12 (Ref.).
DECASTELLO. Med. Klin. 1915 No. 1.
C. H. DELPRAT. Onderzoekingen over cholesterine. Dissertatie 1921. Amsterdam.
DEMMER. Folia haematologica. Bd. XXVI 1920.
DENECKE. Archiv. f. klin. Med. Bd. CXXXIV Heft 3/4.
——. Jahreskurse f. Ärztliche Fortbildung 1920. März helft.
——. Z. Bl. f. Gynäkologie 1920 II No. 36 S. 990.
DEPISCH. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderh. in Wien. Wiener med. W. 1920. No. 32 S. 1418.
DOWNEY. Folia haematologica. Bd. XV 1913.
DÖLLKEN. Berl. kl. W. 1919 No. 10.
DÜNNER. Berl. kl. W. 1921 No. 37 S. 1107.

Duschkow-Kessiakoff. Deutsch. m. W. 1916 No. 25 S. 754.
Ebstein. Münch. m. W. 1917 No. 25.
Eddy. Endocrinology. Los Angelos. July 1921. 5. No. 4 (Ref.).
Charlotte Ehrenberg. Monatschr, f. Geburtsh. Bd. LI. Heft 1 1920.
Elias. Münch. m. W. 1917 S. 1042.
Ernst. Med. Klin. 1912 No. 31 S. 1272.
Falkenheim. Deutsch. m. W. 1919 No. 32 S. 895.
Feissly. Münch. m. W. 1921 No. 44 S. 1418.
Finkelstein. Verein f. inn. Med. u. Kinderh. zu Berlin. Munch. m. W. 1920 No. 22 S. 647.
Fischl. Med. Klin. 1916 No. 11 S. 287.
Foerster. Zschr. f. kl. Med. Bd. XCII Heft 1/3.
Fonio. Schweiz. Corr. Bl. 1917 No. 20.
——. Deutsch. m. W. 1916 No. 44 u. No. 6 S. 163.
——. „ „ „ 1917 S. 493.
——. Zschr. f. kl. Med. Bd. LXXXIX Heft 1/2.
——. Deutsch. Zschr. f. Chir. Bd. CXVII. 1912.
——. Corr. Bl. f. Schweiz. Aerzte 1918 No. 18.
Frank. Berl. kl. W. 1915 No. 18 u. No. 19 S. 454 u. S. 490.
——. „ „ „ 1915 No. 37 u. No. 41 S. 961 u. S. 1062.
——. „ „ „ 1916 No. 21 S. 555.
——. „ „ „ 1917 No. 24 S. 573.
——. Zschr. f. kl. Med. Bd. LXXXVIII Heft 1/2.
——. Deutsch m. W. 1920 No. 21 S. 21.
——. Zschr. f. ärztliche Fortbildung. 1919 No. 8.
Freund. Deutsch. m. W. 1919 No. 29 S. 816.
——. D. Archiv f. klin. Med. Bd. CVI S 556.
Frisch und Starlinger. Wiener kl. W. 1921 No. 28 S. 344.
Geers. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1921 I No. 23 bldz. 3051.
Giroux. Le purpura et les maladies infectieuses. Thèse de Paris. 1903.
Glanzmann. Jahrb. f. Kinderh. Bd. LXXXIII 1916.
——. „ „ „ Bd. LXXXIV 1916.
——. „ „ „ Bd. LXXXVIII 1918.
——. „ „ „ Bd. XCI 1920.
——. Ned. Maandschr. v. Verlosk. enz. Jaargang 8. 1919 No. 10 bldz. 663 (Medegedeeld door Arntzenius).
Gordon. Lancet 1903 p. 433.
Göppert u. Langstein. Prophylaxe und Therapie der Kinderkrankheiten. Berlin 1920.
Gorke. Münch. m. W. 1920 No. 43 S. 1226.
——. Archiv .f. klin. Med. Bd. CXXXVI Heft 3/4.
Gorter. De voeding van gezonde en zieke zuigelingen. Derde herziene druk 1918.

GULLAND and GOODALL. The blood. Second edition 1914.
GRAM. Acta Medica Scandinavica. November 1920 No. 1 (Ref.).
GROBER. Handb. d. gesamte Therapie. Penzoldt u. Stintzing. Bd. I. Fünfte Auflage.
GROSSER. Münch. m. W. 1909. No. 26. S. 1352.
GRUSZ. Wiener kl. W. 1919 No. 49 S. 1185.
GRÜTZ. Berl. kl. W. 1921 No. 3 S. 53.
HAMM. Münch. m. W. 1920 No. 31 S. 904.
HANNEMA. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1920 II bldz. 452.
HAUSHALTER. Archives de Médécine des enfants. Bd. XIV p. 356.
HENOCH. Vorlesungen über Kinderkrankheiten. Siebente Auflage 1893.
HERRNHEISER. Wiener kl. W. 1916 No. 37 S. 1163.
M. A. VAN HERWERDEN. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1915 I bldz. 1886.
——. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1919 II bldz. 170.
——. „ „ „ „ 1921 II bldz. 1915.
HERZ. Wiener kl. W. 1917 No. 22 S. 675.
HERZOG. Archiv f. klin. Med. Bd. CXXX Heft $^5/_6$.
——. Deutsch m. W. 1920. No. 9 bldz. 254.
H. HIRSCHFELD. Lehrbuch der Blutkrankheiten. Berlin 1918.
HOFMANN. Berl. kl. W. 1919 No. 30 S. 704.
HOERSCHELMAN. Deutsch. m. W. 1917 No. 52 S. 1617.
HUTINEL. Gaz. des hôp. 1910 No. 140 (Ref.).
V. D. HÜTTEN. Münch. m. W. 1921 No. 27 S. 846.
ISENBERG. „ „ „ 1919 No. 35 (Ref.).
JEROSCH. Med. Klin. 1920 No. 41 S. 1058.
JURASZ. Z. Bl. f. Chir. 1920 No. 27 (Ref.).
JOST. Corr. Bl. f. Schweiz. Aerzte. 1919 No. 50 (Ref.).
KACKELL. Med. Klin. 1921 S. 43.
KATSCH. Münch. m. W. 1918 S. 897.
KASSOWITZ. Kinderheilkunde. Berlin 1910.
KAUFFMANN. Münch. m. W. 1921 No. 14 S. 437.
KAZNELSON. Archiv. f. klin. Med. Bd. CXXII Heft 1.
——. „ „ „ „ Bd. CXXVIII 1919 Heft 2.
——. Zschr. f. kl. Med. Bd. LXXXVIII Heft $^1/_2$.
——. „ „ „ „ Bd. LXXXVIII Heft $^1/_2$.
——. Wiener kl. W. 1916 No. 46 S. 1451.
——. Deutsch. m. W. 1918 No. 5 S. 114.
KEISMAN. Med. Klin. 1921 No. 3 S. 72.
KIRCH. Wiener kl. W. 1919 No. 51.
——. „ m. W. 1919 No. 37 S. 1802.
KLEIN. Die Myelogonie. 1914.
KLEINSCHMIDT. Jahrb. f. Kinderh. Bd. LXXXIII S. 97 u. S. 221.
——. Monatschr. f. Kinderh. Bd. XVII Heft $^1/_3$.

KLINGER, Deutsch. m. W. 1916 S. 1585.
——. Archiv. f. klin. Med. Bd. CXXX Heft 1/2.
——. Zschr. f. kl. Med. Bd. LXXXV Heft 5/6.
KLINKERT SR. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1921 I bldz. 2880.
KROBSCH. Deutsch. m. W. 1919 No. 7.
LANDÉ. Zschr. f. Kinderh. Bd. XXII.
LANGE. Med. Kl. 1920 No. 41 S. 1055.
CORNELIA DE LANGE. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1919 bldz. 1564.
LANGEMEYER. De bloedplaatjes van den mensch. Proefschrift Utrecht 1916.
LANGSTEIN. Jahrb. f. Kinderh. Bd. LXI 1905 S. 624.
LATZKO. Wiener kl. W. 1916 No. 32 S. 1025.
LEDINGHAM. Lancet Bd. XIII 1914 p. 1673.
LEWIN. Deutsch. m. W. 1920 No. 21 S. 592.
LÖFFLER. Med. Kl. 1912 No. 6 S. 233.
LUITKLEN. Wiener m. W. 1919 No. 21 u. No. 22 (Ref.).
LUST. Diagnostik und Therapie der Kinderkrankheiten. Zweite auflage 1920.
MEYER u. NASSAU. Jahrb. f. Kinderh. Bd. XCIV 1921 Heft 6.
MEYER u. ESTDORFF. Deutsch. m. W. 1919 No. 44 S. 1213.
MINKOWSKI. Med. Kl. 1919 No. 49 u. No. 50.
——. Berl. kl. W. 1919 No. 40.
MORAWITZ. Münch. m. W. 1918 No. 13 S. 339.
——. Jahreskurse f. ärztliche Fortbildung 1919 März heft.
MÜHSAM. Münch. m. W. 1921 No. 20 S. 623.
NAEGELI. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Dritte Auflage 1919.
NASSAU. Zschr. f. Kinderh. Bd. XXII.
NEUFFER. Münch. m. W. 1921 No. 2 S. 40.
NIEKAU. D. Archiv. f. klin. Med. Bd. CXXXII Heft 5/6.
NIEMEYER. Geneesk. Tijdschr. der R. V. B. 1921 6e jaargang No. 5 bldz. 152.
NOBÉCOURT ET TIXIER. Gaz. des hôp. 1911 No. 6 (Ref.).
NOCKE. Monatschr. f. Kinderh. Bd. XIX No. 6.
NONNENBRUCH u. SZYSZKA. Münch. m. W. 1920 No. 37 S. 1064.
OPITZ. Berl. kl. W. 1921 No. 7 S. 150.
OPITZ u. MAGDA FREI. Jahrb. f. Kinderh. Bd. XCIV Heft 6.
OPITZ u. MATZDORFF. Deutsch. m. W. 1921 No. 18 S. 504.
PETERS. Wiener kl. W. 1919 No. 35 S. 879.
PEUTZ. Deutsch. m. W. 1917 No. 3 S. 75.
PFAUNDLER. Lehrbuch der Kinderkrankheiten. (FEER) Dritte u. fünfte Auflage.
PFAUNDLER. Münch. m. W. 1919 No. 45 S. 1307.
PFAUNDLER u. VON SEHT. Zschr. f. Kinderh. Bd. XIX Heft 5/6.
PORT u. AKIYAMA. D. Archiv. f. klin. Med. Bd. CVI S. 362.
RABE. Münch. m. W. 1920 No. 5 S. 141.
RABE u. SALOMON. D. Archiv. f. klin. Med. Bd. CXXXII Heft 3/4.
RETZLAFF. Münch. m. W. 1921 No. 20 S. 623.

Riebes. Münch. m. W. 1909 No. 38 S. 1958.
Roeder. Inaugural-Dissertation (Würzburg) 1918.
Rosenfeld. Archives of Internal Medicine. Chicago 1921 27. No. 4 (Ref.).
Rosenmann. Wiener. m. W. 1921 No. 29.
Rosenow. Deutsch. m. W. 1918 No. 31 S. 870.
Rosentahl u. Falkenheim. Münch. m. W. 1921 No. 22 S. 684.
Rössler. Wiener Archiv. f. inn. Med. 1921 Bd. II Heft 2 (Ref.).
Saxl. u. Melka. Med. Kl. 1917 No. 37 S. 986.
Scheidemandel. Münch. m. W. 1909 No. 43 S. 2210.
Schenk. Berl. kl. W. 1919 No. 40.
Schenk u. Spitz. Med. Kl. 1921 No. 13 S. 385.
Sieben. „ „ „ No. 4 S. 105.
Schiff. Monatschr. f. Kinderh. Bd. XV Heft 5/6.
Schiff u. Mátyás. Monatschr. f. Kinderh. Bd. XV Heft 5/6.
Schilling u. Torgan. Folia haematologica Bd. XIV Heft 2.
Schilling. Deutsch. m. W. 1918 No. 49.
——. Bioch. Zschr. Bd. XCV Heft 3/4.
——. Deutsch. m. W. 1920 No. 46 S. 1274.
——. Deutsch. m. W. 1921 No. 7 S. 178.
Schindler. Berl. kl. W. 1920 No. 3 S. 70.
Schippers. Ned. Maandschr. v. Geneesk. 9e jaargang (Nieuwe reeks 1e jaargang) No. 2.
Schloessmann. Münch. m. W. 1918 No. 38 S. 1063.
Schmerz. Wiener kl. W. 1917 No. 33.
——. Mitt. Grenz. Geb. 30. 1918.
——. Wiener kl. W. 1919 S. 607.
Schmidt. Wiener kl. W. 1917 No. 30 S. 959.
W. Schultz. Berl. kl. W. 1918 S. 208.
——. Ergebn. der inn. Mediz. u. Kinderh. Bd. XVI.
Schütz. Therapie d. Gegenwart 1919 S. 95 (Ref.).
Slawik. Zschr. f. Kinderh. Bd. XXV Heft 4/6.
Spitz. Berl. kl. W. 1921 No. 36 S. 1073.
Stahl. D. Archiv. f. klin. Med. Bd. CXXXII Heft 1/2.
——. Münch m. W. 1921 No. 22 S. 667.
Steiger. Wiener kl. W. 1913 No. 43 S. 1749.
Steiner. Wiener m. W. 1919 No. 48 S. 2349.
Stephan. Münch. m. W. 1920 No. 11,
——. „ „ „ 1920 No. 34 S. 992.
——. „ „ „ 1921 No. 24 S. 746.
——. Berl. kl. W. 1920 No. 19 S. 437.
——. „ „ „ 1920 No. 23 S 549.
——. „ „ „ 1921 No. 14 S. 317.
Stepp. Deutsch. m. W. 1918 No. 37 S. 1009.

Steurer. Archiv. f. Ohren-Nasen u. Kehlkopfheilk. Bd. CIII Heft 4 (Ref.).
Storm v. Leeuwen. Indrukken van een studiereis naar America.
Strümpell. Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. Bd. II. Neunzehnte Auflage.
Szenes. Münch. m. W. 1920 No. 27 S. 786.
Tancré. Deutsch. m. W. 1919 No. 13 S. 367.
Thomsen. Z. Bl. f. Herz u. Gefässkrankh. 12e Jahrgang No. 12.
Tichy. Z. Bl. f. Chir. Bd. XLVII No. 46 (Ref.).
Tobler. Zschr. f. Kinderh. Bd. XVIII.
Trauner. Münch. m. W. 1921 No. 3 S. 93.
Türk. Vorlesungen über klinische Haematologie. II Teil Heft 2 S. 1910.
v. d. Velden. Deutsch. m. W. 1909 No. 5.
——. Zschr. f. experiment. Pathologie u. Therapie. Bd. VII Heft 1.
van Walsem. Die morphologische Blutuntersuchung am Krankenbett. 1917.
Weill et Mouriquand. Arch. de médécine des enfants. Bd. XIV p. 610.
Weinert. Z. Bl. f. Chir. 1921 No. 14 (Ref.).
Weisz. D. Archiv f. klin. Med. Bd. CXIX S. 1.
Widmer. Med. Kl. 1917 No. 39.
Winogradow. Folia haematologica. Bd. XVIII.
Wöhlisch. Münch. m. W. 1921 No. 8 S 228.
——. „ „ „ 1921 No. 30 S. 941.
Wolfer. Med. Kl. 1911 No. 42 S. 1620 u. No. 47 S. 1818.
Yllpö. Zschr. f. Kinderh. Bd. XVI.
Zaayer. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1908 II bldz. 532.

STELLINGEN.

I

Bij de differentieel diagnose tusschen myeloblasten-leukaemie en lymphocyten-leukaemie, mag men niet uitsluitend afgaan op resultaat der oxydase-reactie.

II

De ziekte van ALBAN-KÖHLER berust op een ontwikkelingsstoornis.

III

Men geve bij zwangerschapsvergiftigingen een zoutarm- en eiwitvrij dieet.

IV

De therapeutische beteekenis der tuberculine voor de oogheelkundige praxis is uiterst gering.

V

Aan de benzoëreactie met cerebrospinaalvocht van lijders aan dementia-paralytica moet grootere prognostische waarde worden toegekend dan aan de andere colloïd-reacties.

STEURER. Archiv. f. Ohren-Nasen u. Kehlkopfheilk. Bd. CIII Heft 4 (Ref.).
STORM v. LEEUWEN. Indrukken van een studiereis naar America.
STRÜMPELL. Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. Bd. II. Neunzehnte Auflage.
SZENES. Münch. m. W. 1920 No. 27 S. 786.
TANCRÉ. Deutsch. m. W. 1919 No. 13 S. 367.
THOMSEN. Z. Bl. f. Herz u. Gefässkrankh. 12e Jahrgang No. 12.
TICHY. Z. Bl. f. Chir. Bd. XLVII No. 46 (Ref.).
TOBLER. Zschr. f. Kinderh. Bd. XVIII.
TRAUNER. Münch. m. W. 1921 No. 3 S. 93.
TÜRK. Vorlesungen über klinische Haematologie. II Teil Heft 2 S. 1910.
v. D. VELDEN. Deutsch. m. W. 1909 No. 5.
——. Zschr. f. experiment. Pathologie u. Therapie. Bd. VII Heft 1.
VAN WALSEM. Die morphologische Blutuntersuchung am Krankenbett. 1917.
WEILL et MOURIQUAND. Arch. de médécine des enfants. Bd. XIV p. 610.
WEINERT. Z. Bl. f. Chir. 1921 No. 14 (Ref.).
WEISZ. D. Archiv f. klin. Med. Bd. CXIX S. 1.
WIDMER. Med. Kl. 1917 No. 39.
WINOGRADOW. Folia haematologica. Bd. XVIII.
WÖHLISCH. Münch. m. W. 1921 No. 8 S 228.
——. „ „ „ 1921 No. 30 S. 941.
WOLFER. Med. Kl. 1911 No. 42 S. 1620 u. No. 47 S. 1818.
YLLPÖ. Zschr. f. Kinderh. Bd. XVI.
ZAAYER. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1908 II bldz. 532.

IN LIBRIS SAPIENTIA